

Année 1971

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

BLANKE, Michel Henri

Né le 17 Mai 1940, à EAUBONNE (Val d'Oise)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS DU TRAITEMENT
DE L'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA
PAR LE DIREXIODE

Président : Monsieur R. MANDE Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS V

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

BLANKE, Michel Henri

Né le 17 Mai 1940, à EAUBONNE (Val d'Oise)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS DU TRAITEMENT
DE L'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA
PAR LE DIREXIODE

* * *

Président : Monsieur R. MANDE Professeur



A MON PERE, A MA MERE

Qu'ils trouvent ici le témoignage de
mon affection profonde et de mon
admiration.

A MA FEMME

Dont le soutien et le réconfort m'ont
tant aidé dans l'élaboration de ce
travail.

En témoignage de ma très grande
affection.

A MON FILS : PHILIPPE

A MA FAMILLE ET MA BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur Raymond MANDE
Professeur titulaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades
Chevalier de La Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette Thèse.
En témoignage de notre très respectueuse reconnaissance.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

Mr. Le Professeur MANDE

Mr. Le Professeur LAURENCE

Mr. Le Docteur SEE

Mr. Le Docteur DIRIART

Mr. Le Docteur POUJOL

Mr. Le Docteur HENROT

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre respect.

A Monsieur Le Professeur Agrégé HENNEQUET

Qui a inspiré ce travail, et nous
a permis d'utiliser deux de ses
observations.

Son précieux concours et sa cons-
tante disponibilité à notre égard
nous en ont facilité la rédaction.

En témoignage de notre profonde
gratitude.

A PROPOS DU TRAITEMENT
DE L'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA
PAR LE DIREXIODE

PLAN

- Introduction
 - Etude générale de l'Acrodermatitis entéropathica en fonction de la littérature mondiale : historique, étiologie, symptomatologie clinique, examens complémentaires, diagnostic positif, diagnostics différentiels, évolution, pathogénie et traitement.
 - Rappel des cas français antérieurement publiés.
 - Observations complètes de deux cas qui ont été des échecs du traitement par le Direxiode.
 - Commentaires sur ces deux observations.
 - Conclusions.
 - Bibliographie.
-

I N T R O D U C T I O N

En 1942, les auteurs norvégiens DANBOLT et CLOSS, baptisent du nom d'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA, une affection rare, déjà connue antérieurement sous différents noms, en mettant justement l'accent sur l'association caractéristique de symptômes cutanés et digestifs.

L'affection décrite par ces auteurs norvégiens est définie par les caractères suivants :

- 1°- Elle débute en général chez le jeune nourrisson, souvent au moment du sevrage.
- 2°- Elle comporte essentiellement deux grands groupes de manifestations cliniques :
 - a) Les manifestations cutané muqueuses localisée essentiellement et symétriquement aux extrémités des membres (atteignant en particulier les régions périunquéales et les ongles) aux régions périorificielles et au siège.
 - b) Des troubles intestinaux chroniques à type de diarrhée.

A ces troubles s'associent

- c) Une alopecie généralisée

- d) un retard staturo pondéral
- e) des troubles psychiques ; comportement schizoïde et agressif.

3° - La maladie évolue par poussées d'aggravation concomitantes des troubles intestinaux, cutanés et de l'état général, séparées par des rémissions spontanées, plus ou moins prolongées. Cette évolution ondulante constitue un trait caractéristique de cette maladie.

4° - Le pronostic éloigné de l'affection est très grave, notamment du fait de la dénutrition progressive et des surinfections en particulier broncho-pulmonaires.

SCHLOMOVITZ, en 1953, a découvert l'action favorable de la diiodohydroxyquinoline (Direxiode). Depuis, la majorité des auteurs louent l'efficacité de ce produit dans l'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA, n'hésitent pas à faire entrer cette direxiode sensibilité dans la définition de la maladie, et vont même jusqu'à en faire un véritable test diagnostique, considérant la sensibilité au DIREXIODE comme preuve formelle de l'authenticité de l'affection. Pour notre part, nous nous attacherons à étudier ces faits avec un esprit critique.

Après l'étude générale de la maladie, nous rapporterons deux observations détaillées et les commentaires qu'elles suscitent.

H I S T O R I Q U E

En 1942, les auteurs norvégiens DANBOLT et CLOSS baptisent du nom d'acrodermatitis enteropathica, une affection déjà connue antérieurement sous différents noms.

Les auteurs norvégiens se sont d'ailleurs appliqués à rechercher les descriptions plus anciennes de l'affection.

La première observation rapportée paraît-être celle de trois frères observés par WENDE, en 1902, et décrite dans le cadre des épidermolyses bulleuses héréditaires dystrophiques, dont elle était considérée comme une forme particulière. Plus tard, sous le même nom, GUY rapporte un cas en 1927, TOYEMA, puis WIRZ en 1931.

Des observations identiques ont été classées comme "acrodermatitis continua" d'Hallopeau, dermatose rare, dont les lésions intéressent également les extrémités, mais qui atteignent rarement les régions périorificielles. C'est le cas de la publication de BRANDT, en 1936, sous le titre de "Dermatite chez les enfants, associée à des troubles de l'état général et de l'absorption alimentaire", et que DANBOLT authentifia comme étant 4 cas d'acrodermatitis entéropathica dans une même fratrie. D'ailleurs, GRUPPER, en 1959, à propos de 3 observations d'acrodermatite continue, tendait à rapprocher les deux affections, et se demandait si l'acrodermatite continue d'Hallopeau n'était pas une forme mineure, localisée, de la maladie de DANBOLT et CLOSS.

D'autres observations ont été décrites dans le cadre des moniliases, telles les publications de MAC LEOD en 1930, HOPKINS en 1932, SCHLUTZ en 1935, et STANDBERG en 1948, BAIRD, en 1949.

Mais, toujours, les auteurs insistaient sur les caractéristiques atypiques de ces cas, qu'ils faisaient entrer à contre coeur dans les cadres anciens.

Une description très complète des troubles cutanés et digestifs, donnée par BRANDT EN 1936, devait inspirer, par la suite, DANBOLT.

Depuis la définition des auteurs norvégiens en 1942, le nombre de cas publiés va croissant.

En 1953, DILLAHA reconnaitra comme certains 23 cas dans la littérature mondiale, dont celui de SCHLOMOVITZ, décrit sous le nom de moniliase généralisée associée à une lambliaose. Du fait de cette lambliaose, SCHLOMOVITZ traita son malade par la di-iodohydroxy quinoléine (Direxiode) et constata avec surprise la guérison apparente de son malade. Sur ses conseils, DILLAHA traita son propre malade avec la prise quotidienne d'un comprimé dosé à 210 mg de diiodohydroxyquinoléine, et constata, lui aussi, la régression, en quelques jours, des manifestations cutanées et digestives. Cet auteur américain publia alors un article, le 6 Juin 1953, dans le journal de l'Association de Médecine Américaine, faisant état de ce cas traité avec succès complet par la diiodohydroxy-quinoléine.

Cette date marque un tournant dans cette maladie, puisqu'à partir de ce moment, toutes les publications feront état de l'action plus ou moins spectaculaire du Direxiode sur l'évolution de la maladie.

Nous verrons pour notre part, en étudiant soigneusement différentes publications, et compte tenu de l'évolution spontanément ondulante de la maladie, qu'il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats.

Du point de vue strictement historique, de nombreux auteurs constatent l'effet bénéfique du direxiodé : DILLAHA (1953), VEDDER (1956), KAMINSKY (1957), SUNDAL (1957), WRAY (1959), BLOOM (1960) etc... Il en est de même des auteurs français GRUPPER, SIMERAY, FONTAN et SOURREIL, NEIMANN etc...

Peu à peu, d'autres dérivés halogénés de synthèse de l'hydroxyquinoléine sont essayés :

- 1- La di^bromohydroxyquinoléine
- 2- et surtout la iodo chloro hydroxyquinoléine, qui, pour les auteurs, s'est montrée efficace dans certaines observations : ILICS (1958), POIARES (1959), POWROZNY (1959), TIRLEA (1962) etc...

Pourtant, de nombreux auteurs signalent des échecs, des incidents, mais aussi des accidents graves dus au traitement (notamment atrophie optique) : HOBBS (1959), BERGGREN (1966), ETHERIDGE et STEWART (1966), STABDIK et ZETTERSTROM (1968).

Au point de vue étude de la pathogénie de la maladie, il faut citer les noms de :

- 1- DANBOLT et CLOSS, qui, en 1956, admettaient que la dermatose et l'atteinte de l'état général étaient consécutives à un trouble intestinal métabolique.

- 2 - MOYNAHAM, qui, en 1963, admet la possibilité d'un déficit enzymatique (deshydrogénase succinique et leucine aminopeptidase). En faveur de cette hypothèse, il note l'aspect anormal de la muqueuse jujénale, examinée au microscope électronique, ainsi que des anomalies de la coloration de l'épithélium villeux.
- 3 - HANSSON, en 1963 également, constate que le direxide (ainsi d'ailleurs que les autres dihalogénures d'hydroxyquinoléine), contrairement à ce que l'on admettait habituellement, est absorbée pour une part non négligeable par l'intestin, et éliminée par les urines. Il a de plus envisagé la possibilité d'un trouble du métabolisme du tryptophane. Il pense qu'un défaut enzymatique pourrait entraîner la production d'un métabolite toxique, dont la structure pourrait-être très proche de l'halogénure d'hydroxyquinoléine ; ce dernier pourrait prévenir l'effet toxique du métabolite, soit par compétition, soit par blocage enzymatique. Ce fait expliquerait la discrète aggravation de la dermatose observée par DANBOLT et CLOSS, lors d'une épreuve de charge au tryptophane.
- 4 - En 1968, les auteurs polonais RYBAKOWA et coll. suggérant un défaut d'un des enzymes cellulaires facilitant le transport des acides gras dans l'intestin, et ont obtenu un excellent résultat théra-

peutique après administration d'un régime riche en acides gras non saturés.

Terminons ce chapitre historique, en énumérant quelques études statistiques :

1 - DILLAHA, LORINCZ et AAVIK, en 1953, recensent 23 cas d'acrodermatitis entéropathica.

2 - GRUPPER, ATTAL et METAIS, en recensent 28 cas en 1957

3 - WELLS et WINKELMAN recensent 76 cas en 1961.

4 - MARGILETH, en 1963, rapporte 65 cas publiés dont 3 chez l'adulte, 5 cas de consanguinité et 60% de cas familiaux.

5 - Enfin HEITE et ODY, en 1966, recensent 180 cas dont 149 publiés, et font une admirable étude statistique des différents symptômes de la maladie.

ETIOLOGIE

I - FREQUENCE

L'acrodermatitis entéropathica est une maladie rare, puisque depuis la définition de la maladie par DANBOLT et CLOSS en 1942, et en tenant compte des diagnostics rétrospectifs, les auteurs allemands HEITE et ODY ne recensent, en 1966, que 180 cas mondiaux, dont 149 publiés.

A l'heure actuelle, il y a un peu plus de 200 cas mondiaux. En France, 10 cas ont été rapportés, en dehors de nos deux observations.

II - SEXE

Il n'y a pas de prédisposition de sexe. HEITE et ODY, à ce sujet, sur 139 observations faisant état du sexe des malades, retrouvent 69 garçons contre 70 filles.

Parmi les 12 cas français (nos deux observations comprises) nous notons huit garçons (cas de GRUPPER, FONTAN et SOURREIL, NEIMANN, DEGOS, BEYER, HURIEZ, et nos 2 observations) pour 4 filles (cas de SIMERAY, VANEREMEERSCH, BLEZ, CRUVEILLER).

III - REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Toutes les races humaines peuvent être atteintes. Si la très grande majorité des publications ont été faites en Europe et aux Etats-Unis, cela provient sans doute de la meilleure connaissance de la maladie dans ces

contrées.

Des publications ont été faites :

- en Asie : Japon, Inde, Indonésie,
- en Amérique Latine : Vénézuéla, Argentine
Cuba,
- en Afrique : Egypte, Afrique du Sud.
- en Australie

A notre connaissance, seul WHITMORE, en 1959, à rapporté l'observation d'une acrodermatitis entéropathica chez un sujet de race noire.

IV - INCIDENCE FAMILIALE

Un facteur héréditaire de transmission de la maladie (sur le mode mendélien récessif) a été démontré par HEITE et ODY

De nombreux cas rapportés concernant plusieurs membres d'une même fratrie (DANBOLT et CLOSS, LEVER, PIPER, SÖDERLING, SUNDAL, WELLS, STEVENSON, CICILIANI, WRAY ...etc ...). VEDDER décrit même 5 cas dans une famille de 12 enfants. D'autres auteurs, dans les observations, signalent, sans les détailler, des cas identiques dans le fratrie.

MARGILETH, à l'occasion d'une revue de la littérature en 1963, sur 65 cas rapportés, note :

5 cas de consanguinité des parents

60% de cas familiaux.

Pour une tare se transmettant sur le mode mendélien récessif, le pourcentage normal des malades dans la fratrie doit être de 25 %, et si les auteurs trouvent

un pourcentage plus important (41,4 %), cette différence peut-être expliquée par le nombre relativement élevé de couples ayant eu un enfant unique.

Jamais les auteurs n'ont relevé l'affection chez les ascendants ou les descendants d'un malade. Dans quelques observations, la consanguinité chez les parents est rapportée. Tout ceci cadre bien avec une maladie transmise selon le mode mendélien récessif.

V - AGE DE DEBUT DE LA MALADIE

Le plus souvent, la maladie débute entre 1 et 18 mois (âge moyen d'apparition : 9 mois pour DILLAHA, 4 mois $\frac{1}{2}$ pour BIANCHI), cette date étant le plus souvent en relation étroite avec le moment du sevrage. En effet, le rôle de l'allaitement artificiel se retrouve dans de nombreuses observations : début dès les premières semaines de la vie chez les enfants nourris d'emblée au lait de vache, début plus tardif chez les enfants qui ont reçu un allaitement maternel, même partiel. Ceci pourrait s'expliquer (si l'on accepte comme cause pathogénique de la maladie un trouble du métabolisme du tryptophane) par la plus grande richesse en cet acide aminé du lait de vache (60mg pour 100cc) par rapport au lait de femme (19,2mg pour 100cc)

Il existe cependant des publications faisant état de débuts plus tardifs, tel les cas de PIPER, ORBANEJA, GUY, MAZUR, observés chez le grand enfant et l'adulte jeune. En France, signalons le malade de DEGOS, où les premiers signes sont apparus à l'âge de 4 ans.

D'autres auteurs signalent au contraire des débuts très précoces, notamment WELLS et WINKELMANN qui rapportent deux garçons atteints dès la naissance, et BLOOM qui rapporte le cas d'un garçon né avec une alopécie

complète, et chez qui le tableau clinique s'est complété par la suite.

Le plus souvent, la maladie débute par les manifestations cutanées, au niveau du siège, des régions périorificielles ou des plis de flexion. Rarement, c'est la diarrhée qui est le premier signe (ORBANEJA, WELLS et WINKELMANN) et dans certains cas très rares, c'est l'état général qui s'altère en premier, avec anorexie.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

A un stade avancé de l'évolution, l'aspect de tous ces malades est stéréotypé. Il s'agit d'enfants chauves, porteurs de lésions vésiculeuses ou parakératosiques des régions périorificielles et des extrémités, affligés de diarrhée chronique, de gros ventre, de troubles psychiques et d'un retard staturo-pondéral.

Le tableau clinique est dominé par les manifestations cutanéomuqueuses avec atteinte des phanères, et les manifestations intestinales.

1 - MANIFESTATIONS CUTANEO MUQUEUSES AVEC ATTEINTE DES PHANERES

Les lésions dermatologiques sont, soit vésiculobulleuses, soit érythémateuses et parakératosiques, psoriasiformes. De petites vésicules naissent, et grandissent sur un fond érythémato-papuleux, elles s'ombiliquent, s'ulcèrent, se couvrent d'une croûte qui, en tombant peut laisser la place, soit à une cicatrice rouge squameuse, soit à un cratère phagédénique. Parfois, les lésions ont un aspect de plages érythémateuses évoluant d'emblée vers l'aspect parakératosique, lichenoïde, donnant lieu à une desquamation sèche, lamellaire ou écailleuse. Les lésions s'étendent et confluent parfois en de vastes plages ulcérées croûteuses. Elles peuvent s'impétiginiser et se compliquer d'abcès profonds (GUY)

La juxtaposition dans l'espace de lésions d'âge différent donne à l'ensemble un aspect très polymorphe.

Ces lésions persistent pendant des semaines ou des mois sous cet aspect sec et squameux au centre, parfois vésiculo-bulleux, dans la zone périphérique d'extension. Elles résistent à tous les topiques habituels.

En certains endroits, ou à certains moments, de leur évolution, ces lésions peuvent prendre un aspect papulo-lichénoïde, ou squameux, psoriasiforme, mais dans les périodes d'activité de la maladie, les lésions vésiculo bulleuses fondamentales réapparaissent toujours. Dans quelques cas on note des placards hyper-kératosiques au niveau des genoux et des coudes, fait particulièrement net dans le cas de DEGOS. Le malade de NEIMANN, lui, avait des lésions d'aspect hypertrophique, végétant et sanieux, notamment au niveau du siège, et par endroits, les lésions cicatrisaient en laissant un aspect chéloïdien.

L'absence formelle du signe de NIKOLSKY est importante à signaler, ce qui permet de différencier nettement les lésions de l'acrodermatitis enteropathica de celles de l'épidermolyse bulleuse polydysplasique héréditaire. Il n'existe en général pas de prurit.

Mieux que la morphologie lésionnelle, c'est sa topographie qui caractérise cette dermatose. Ces lésions polymorphes siègent avant tout, et de façon symétrique, aux régions périorificielles, aux quatre membres, et surtout aux extrémités distales, d'où le nom d'acrodermatitis.

A la face, l'atteinte des régions péribuccale, périnasale et périorbitaires, avec blépharo conjoncti-

vite et parfois ectropion, donne à ces enfants un aspect "grotesque" (BRANDT). Les lésions intéressent la région péribuccale avec nappes périlabiales, perlèche, et stomatite érythémateuse, carminée, glossite décapillante. La langue est rouge vif, carminée, décapillée ou au contraire couenneuse avec haleine fétide. Sur la face interne des 2 joues, peuvent exister des nappes érosives, cernées d'un liseré blanchâtre. Ces dernières localisations muqueuses sont souvent le siège de tâches blanchâtres, laiteuses, de muguet. La dysphagie, et la dysphanie ont été signalées par MONTAGNANI. Autour des narines, les lésions sont croûteuses. Une rhinite croûteuse n'est que rarement signalée. Il s'y associe souvent une blépharite chronique, sèche ou oedémateuse, compliquée souvent de conjonctivite avec photophobie intense, Kératite, et parfois même des altérations cornéennes (SUNDAL, WIRSCHING). Les oreilles sont plus rarement touchées. Sur le cuir chevelu, les nappes simulent une dermite séborrhéique, mais contrairement à cette affection, elles entraînent ici une chute totale des cheveux, non seulement au niveau des plaques, mais aussi sur les régions apparemment saines. Il s'y associe une chute partielle ou totale des cils et des sourcils.

HEITE et ODY, sur leur statistique portant sur 180 cas, démontrent 122 observations où l'alopécie est totale ou partielle (Totale : 41 fois pour les cheveux, 37 pour les sourcils, 34 pour les cils ; partielle : 17 fois pour les cheveux, 6 pour les sourcils, 7 pour les cils). Au début les cheveux tombent, faisant place à un fin duvet, mais, en général, après quelques mois d'évolution, l'alopécie devient complète. Cette alopécie totale du cuir chevelu, des cils et des sourcils, associée à la photophobie et au larmolement dus à la conjonctivite, donne un aspect caractéristique qui se retrouve chez la majorité des enfants atteints d'acrodermatitis entéropathica.

A l'anus et aux organes génitaux, on retrouve les mêmes lésions polymorphes qu'autour de la bouche : nappes impétiginiformes avec lésions vésiculo-bulleuses à la périphérie, constantes en périodes d'activité ou de recrudescence. Le tableau habituel est celui d'une vulvite ou d'une balanite, suintante ou croûteuse.

Cette atteinte de siège périorificiel est tout à fait caractéristique de la maladie. HEITE et ODY l'ont d'ailleurs bien étudié dans leur statistique : sur 111 observations précisant la localisation, ils relèvent 86 cas autour de la bouche, 57 autour de l'anus, 56 autour des orifices génitaux, 49 autour du nez, 40 autour des yeux et 27 autour des oreilles.

Aux coudes, aux fesses et aux genoux, les lésions sont plus souvent sèches, en placards nettement délimités, psoriasiformes ou lichenoïdes. L'atteinte des chevilles, genoux et poignets peut déterminer chez le grand enfant une gêne fonctionnelle douloureuse, en particulier à la marche.

Les lésions des extrémités distales, discrètes au début, justifient le nom d'acrodermatite. Les lésions les plus caractéristiques siégeant aux doigts et aux orteils, dont l'extrémité distale est renflée en massue, avec périonyxis. La paume des mains, la plante des pieds, la face dorsale et les faces latérales des doigts et des orteils sont le siège de lésions vésiculo-bulleuses et pustuleuses, dont le toit se détache parfois, et qui sont alors remplacées par des nappes érythémateuses avec collerette rouge périphérique. Autour des ongles, des vésicules ou des bulles peuvent confluer.

Les ongles sont eux-mêmes atteints (onyxis). Il

existe en effet pratiquement à tous les ongles des dystrophies plus ou moins inflammatoires. Aux déformations des ongles (cannelures, striations) s'associe souvent l'atteinte du bord distal et des bords latéraux, qui sont brun - verdâtre, et dont l'aspect est identique aux "ongles verts" de la moniliase unguéale. Les ongles en sont fragilisés, cassants et finissent par tomber. MALFROY relève des lésions dystrophiques unguéales dans 1/3 des cas, et HEITE remarque 63 fois sur 180, la perte d'au moins un ongle.

Cette acrodermatite est certainement la localisation la plus constante, la plus durable de l'affection. On a vu qu'il peut s'y associer sur le dos des mains et des pieds des lésions bulleuses, ce qui a fait confondre cette maladie, avant qu'elle ne soit individualisée et bien définie par DANBOLT et CLOSS, avec l'épidermolyse bulleuse polydysplasique héréditaire, mais, fait primordial, il n'existe jamais de signe de NIKOLSKY dans l'acrodermatitis entéropathica. Seul, ALMONACID, en 1958, le rapporte dans son observation personnelle, ce qui fera mettre en doute le diagnostic, plus tard, par HEITE et ODY.

Le tronc est rarement atteint. Par contre les lésions du siège, des fesses, du périnée, du scrotum et des parties supérieures des cuisses dominant fréquemment le tableau.

Après les lésions cutanéomuqueuse et phanériennes de l'acrodermatitis entéropathica, nous allons étudier le deuxième grand syndrome de la maladie, celui qui justifie le deuxième terme du nom de l'affection, le syndrome digestif sur lequel ont également particulièrement insisté DANBOLT et CLOSS.

2 - TROUBLES INTESTINAUX CHRONIQUES

Les troubles digestifs sont présents dans 90% des cas selon WELLS et WINKELMANN, ce qui est confirmé par la statistique de HEITE et ODY.

Ils suivent en général les manifestations cutanées. Rarement, ils les précèdent (ORBANEJA, WELLS et WINKELMANN) parfois, enfin, ils ne surviennent qu'après plusieurs mois d'évolution (BLOOM).

Il s'agit de selles fréquentes, abondantes, pâteuses, fétides, mousseuses, d'aspect graisseux, grumeleux ou mucoïde. Cette diarrhée chronique évolue par poussées contemporaines d'aggravations cutanées.

Un météorisme abdominal a été signalé, ainsi qu'une hypo-acidité gastrique (DANBOLT).

L'association fréquente avec une protozoose (essentiellement lampliasse) a été à l'origine de l'essai thérapeutique par le Direxiode. La présence de *Candida Albicans* dans les selles est retrouvée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 1/3 des cas environ. L'examen des selles révèle dans la moitié des cas la présence d'acide gras et de graisse libres, d'où le rapprochement fait par certains auteurs, et notamment par les auteurs italiens, avec la maladie de GEE HERTER.

L'absence de diarrhée est cependant signalée par PORTNOY et MARSDEN, STEVENSON, et en France par NEIMAN, SIMERAY, et DEGOS (en dehors d'un épisode diarrhéique initial très éphémère dans le cas de DEGOS)

A ces deux grands syndromes, il faut ajouter un retard staturo pondéral avec atteinte de l'état général, et des troubles psychiques.

3 - RETARD STATURO PONDERAL ET ATTEINTE DE L'ETAT GENERAL

Le plus souvent, il existe un retard staturo-pondéral, en rapport avec la dénutrition due à la diarrhée chronique, et aux surinfections répétées, rendant ces enfants hypothrepsiques, et parfois deshydratés. HEITE et ODY, dans 70 cas précisant des chiffres, trouvent 54 fois un déficit pondéral.

L'état général est précaire, la fièvre intermittente accompagnant le plus souvent les surinfections cutanées ou pulmonaires qui émaillent l'évolution de la maladie.

4 - TROUBLES PSYCHIQUES

Dans la presque totalité des observations, on retrouve un comportement schizoïde. Ces enfants, photophobiques, ne jouent pas, sont tristes, agressifs, refusent avec violence l'examen. Ce qui achève de leur ^{donner} un aspect particulier est leur attitude : les yeux sont fermés, larmoyants, probablement du fait de la conjonctivite ; la tête est penchée en avant, et sur le côté ; ce comportement a fait rapprocher cette maladie, par certains auteurs, de l'acrodynie.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 - LA PEAU

- L'hystologie des lésions cutanées a été bien décrite par MONTAGNANI. L'épiderme est acanthosique avec desquamation en lamelles parakératosiques dissociées là où les lésions sont sèches. Les vésicules apparaissent entre la couche cornée et la couche spinocellulaire. Elles contiennent une sérosité avec quelques débris nucléaires, quelques noyaux nus, ainsi que des cellules éosinophiles (PIPER). La couche spinocellulaire est oedémateuse. Le derme superficiel est infiltré, par endroits, de polynucléaires, d'éléments histiocytaires, lymphocytaires ou granuleux (éosinophiles). Les capillaires superficiels sont dilatés avec tuméfaction de leur endothélium et infiltrats inflammatoires péri-vasculaires. Pour certains, les fibres élastiques seraient fragmentées, pour d'autres, non (PIPER). Les follicules pileux, enfin, sont atrophiques, infiltrés de cellules histio-fibrocytaires.

- L'examen mycobactériologique des lésions cutanées, muqueuses ou unguéales, a montré la présence de Candida Albicans dans un grand nombre de cas, mais de façon inconstante. De ces constatations, on doit rapprocher l'existence, dans plusieurs observations, d'une intra-dermo-réaction fortement positive à la levurine, et dans quelques cas, d'une réaction de fixation du complément à l'antigène monilique positive (sa valeur est encore très discutée).

2 - EXAMEN DES SELLES

- Il ne montre pas d'atteinte importante des fonctions digestives. Le transit est accéléré ; il n'existe pas de troubles de la digestion des sucres ou des protéines. Par contre, dans quelques observations on trouve la présence de graisses libres, avec plus de 50% d'acides gras, d'où le rapprochement fait dans quelques cas avec la maladie cœliaque et la fibrose kystique du pancréas.

- L'examen parasitologique et mycobactériologique des selles a révélé dans plusieurs observations la présence de *Candida albicans*, en grande quantité, et à plusieurs examens répétés ; dans un nombre beaucoup plus limité de cas, la présence de *Giardia* ou *Lamblia* ; c'est cette constatation qui a été à l'origine de l'essai thérapeutique par le Direxiode.

3 - EXAMEN DES URINES

Il ne montre rien de particulier, sauf dans quelques cas la présence intermittente d'indican. DANBOLT et CLOSS avaient remarqué que les aggravations de la maladie allaient de pair avec une augmentation de l'élimination de l'indican urinaire. En France, BEYER, lors de deux épreuves de charge en tryptophane, constata une aggravation clinique dans les deux cas, avec élévation très nette de l'indican et de l'acide xanthurénique urinaires. Mais l'élévation de l'indicanurie est en fait peu spécifique et se voit dans la plupart des syndromes de malabsorption (témoin de putréfaction intestinale importante?).

4 - EXAMEN DU SANG

On a signalé avant tout une hypoprotidémie portant surtout sur le taux de l'albumine, avec une inversion du rapport albumine/globuline ; un abaissement du Ca et

du P. Il existe souvent une anémie hypochrome. Rappelons, en France, le cas de BEYER, où était constatée à l'immuno électrophorèse sur gélose, une absence complète des bêta 2 A et des bêta 2 M globulines. Signalons également, chez le malade de RYBAKOWA la diminution des acides gras non saturés.

5 - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS DIGESTIVES

Le tractus intestinal est le siège de lésions congestives banales. On signale parfois des lésions ulcéreuses du colon (DANBOLT) ou du duodénum (BLOOM), des lésions pétéchiiales (WELLS), une infiltration leucocytaire de la muqueuse. Le foie peut-être le siège d'une stéatose (DANBOLT), le pancréas a été trouvé fibro-kystique dans un seul cas (UGLAND).

Rappelons que MOYANAHAM, en 1963, a noté un aspect anormal de la muqueuse jéjunale examinée au microscope électronique (présence de nombreuses vésicules intracytoplasmiques et dilatation des espaces intercellulaires).

DIAGNOSTIC POSITIF

Dans la forme complète, associant chez un jeune nourrisson des manifestations cutanéomuqueuses avec atteinte des phanères (alopécie, onyxis, et périonyxis), troubles digestifs chroniques, retard staturo pondéral et troubles psychiques, le tout évoluant avec une succession de poussées et de rémissions, le diagnostic d'acrodermatitis entéropathica est facile. La biopsie cutanée ne viendra alors que confirmer, par son image histologique caractéristique, le diagnostic.

Le diagnostic peut-être plus difficile en cas de forme tardive, ou de forme sans troubles digestifs ; dans tous les cas les meilleurs critères diagnostiques restent l'aspect des lésions cutanées, qui est caractéristique, et la biopsie cutanée. Il n'existe en effet aucun autre examen complémentaire spécifique de l'affection.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les affections digestives telles que la maladie coeliaque, la fibrose kystique du pancréas, le Kwashiorkor, ont été discutées dans certaines formes d'acrodermatitis entéropathica lorsque les troubles intestinaux étaient prédominants, mais il est exceptionnel dans ces trois entités de voir des manifestations cutanéomuqueuses aussi importantes, aussi généralisées et aussi rebelles que dans l'acrodermatitis enteropathica. Nous ne nous attarderons donc pas plus sur ces affections.

En fait seules quelques dermatoses peuvent poser quelques problèmes diagnostiques avec l'acrodermatitis entéropathica.

1 - ESSENTIELLEMENT L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE POLYDYSPLASIQUE HEREDITAIRE.

On a vu, en effet, qu'avant la définition de l'acrodermatitis entéropathica par DANBOLT et CLOSS, en 1942, de nombreux cas d'acrodermatitis entéropathica étaient classés selon cette dénomination.

Il s'agit, comme pour la maladie de DANBOLT et CLOSS, d'une génodermatose, dont le caractère bulleux est très évident, avec association de dystrophies unguéales importantes. Mais en réalité, dans cette affection il existe un signe de NIKOLSKY ; les lésions cutanées ne sont pas pérforificielles, siégeant surtout dans les

régions exposées aux traumatismes ; les troubles intestinaux sont absents, et surtout, l'alopecie n'existe pratiquement jamais.

Quant à la variété très rare d'épidermolyse bulleuse décrite par WENDE en 1902, caractérisée par des bulles péri-buccales, per-articulaires, et par atrophie des ongles, ce serait en réalité le premier cas d'acrodermatitis entéropathica de la littérature.

2 - LES MONILIASSES

Elles réalisent parfois des formes généralisées ou septicémiques avec participations des muqueuses (stomatite), des ongles (onyxis et périonyxis) et des viscères ; leur pronostic est extrêmement grave : ces formes granulomateuses aboutissent souvent à la mort. Mais dans cette affection, les troubles intestinaux sont moins marqués et sont nettement secondaires à la surinfection et à la dénutrition ; de plus, la chute des cheveux et des poils n'est que partielle et n'intéresse que les plaques ou siège le dermatose. Enfin les antifongiques modernes, s'ils sont très efficaces dans les moniliasse, restent sans action sur les signes cliniques de l'acrodermatitis entéropathica.

3 - L'ACRODERMATITE CONTINUE d'HALLOPEAU

Il s'agit d'une dermatose rare, dont les lésions sont surtout pustuleuses ou vésiculeuses, touchant surtout les extrémités, n'atteignant les zones périorificielles qu'en cas de généralisation. Il s'agit d'un cadre nosologique d'attente, encore imprécis (DEGOS).

Rappelons que GRUPPER, en 1959, à propos de 3 cas d'acrodermatite continue d'HALLOPEAU, se demandait si cette affection n'était pas une forme mineure, localisée, de la maladie de DANBOLT et CLOSS.

4 - LES ECTHYMAS STAPHYLOCOCCIQUES, certaines toxidermies
(iodides, bromides) ont une évolution tout à fait différente, et l'étiologie est là, facile à découvrir.

E V O L U T I O N

Elle constitue un des traits les plus caractéristiques de l'affection. C'est une évolution déroutante, imprévisible, faite de poussées et de rémissions spontanées, plus ou moins longues, plus ou moins complètes. Cette évolution ondulante explique les très grandes difficultés d'interprétation des différents essais thérapeutiques. C'est là, un point essentiel, que nous reprendrons au cours de notre étude.

Les formes sévères de l'acrodermatitis entéropathica évoluent ainsi par rémissions périodiques, pour aboutir le plus souvent à la mort du malade par surinfection cutanée, pulmonaire, ou par septicémie.

Les formes moins sévères, souvent incomplètes, n'entraînent pas un pronostic aussi sombre. Rappelons, en France, le cas VANBREMEERSCH (femme atteinte depuis l'âge d'un an d'une maladie de DANBOLT et CLOSS, sans syndrome digestif, qui a évolué jusqu'à l'âge de 36 ans, âge auquel la malade a été vue par l'auteur pour la première fois).

Cette évolution peut peut-être expliquer pour une part les rémissions curieuses obtenues après rougeole (PORTNOY, BAIRD, et en France GRUPPER). Quant à l'observation de EPSTEIN et VEDDER (femme atteinte de la maladie à 8 mois, guérie spontanément à la puberté, mais qui fit à chacune de ses quatre grossesses des récurrences guérissant après l'accouchement), elle reste unique dans la littérature.

Les progrès de la réanimation hydro-électrolytique et de l'antibiothérapie ont considérablement amélioré le pronostic de l'affection.

Quant au Direxiodé, introduit dans la thérapeutique de l'acrodermatitis entéropathica depuis 1953, nous verrons qu'il faut rester prudent quant à son action sur l'évolution de la maladie. Disons cependant que la majorité des auteurs pensent que le Direxiodé a radicalement transformé le pronostic de la maladie, ce qui n'est pas notre avis, puisque nous pensons pour notre part, que son efficacité est incertaine, et qu'en plus sa toxicité risque d'aggraver le pronostic de l'acrodermatitis entéropathica.

P A T H O G E N I E

Elle est pratiquement inconnue, et de nombreuses hypothèses ont été avancées.

La carence d'une vitamine ou d'une substance, n'existant que dans le lait de femme et faisant défaut dans le lait de vache, a été souvent invoquée. Mais aucune preuve n'a pu être apportée à l'appui de cette hypothèse. Toujours est-il que de nombreux auteurs, frappés par le parallélisme entre l'apparition des premiers signes de la maladie et le moment du sevrage, ont tenté, avec un certain succès, d'utiliser le lait de femme.

Le *Candida albicans* ne peut pas être considéré comme l'agent de la maladie, mais vient surinfecter avec une grande fréquence les lésions cutanées et le tractus intestinal. En effet, cette candidose est loin d'être retrouvée dans toutes les observations (sa fréquence paraît être de l'ordre de 50%) ; d'autre part, sa disparition sous l'effet des antifongiques n'apporte aucune amélioration de la maladie.

Il en est de même de différents parasites intestinaux, notamment la *Giarda Intestinalis* ou *Lamblia*, dont la constatation a été néanmoins à l'origine de la découverte du traitement de cette affection par le Di-rexide.

L'amélioration transitoire obtenue dans quelques observations grâce à un ferment pancréatique, ainsi qu'une constatation nécropsique montrant une fibrose kystique du pancréas, ont fait penser à une origine pancréatique. Mais l'observation d'UGLAND est restée un cas

unique dans la littérature.

d'une
Le rôle/dysendocrinie ne peut-être retenu non plus, malgré quelques observations troublantes rapportées dans la littérature, mais exceptionnelles :

- le cas de GUY, avec guérison quasi complète obtenue spontanément lors de la puberté.
- le cas de EPSTEIN et VEDDER, femme de 26 ans, dont les premiers symptômes étaient apparus à 7 mois, apparemment guérie à la puberté, mais qui rechutait systématiquement lors de ses grossesses (4 enfants sains)

Une autre hypothèse pathogénique a été avancée par DANBOLT lui-même ; à la faveur d'une autopsie qui avait permis de constater des lésions particulières de colite ulcéreuse intéressant le sigmoïde et le colon ascendant, il fait des lésions intestinales le *primum movens* de cette affection. DANBOLT invoque l'absence ou le défaut d'absorption d'un facteur intrinsèque inconnu, capable de maintenir l'intégrité de la peau et des phanères.

En fait, les recherches les plus intéressantes sont celles qui sont orientées vers une origine métabolique de l'affection.

Les symptômes digestifs présentent une analogie avec ceux de la maladie caéliqua. Déjà observée par DANBOLT et CLOSS, la stéatorrhée est fréquente. L'exploration des fonctions digestives est cependant le plus souvent décevante. Ainsi, chez le malade de BEYER, l'élimination fécale des graisses était légèrement augmentée, les ferments digestifs étaient présents à des taux normaux dans les selles, dont par ailleurs, le pH, la te-

neur en acide organique, en azote aminé n'ont rien montré de particulier ; à la copoculture, il y avait présence par intermittence de staphylocoques dorés et de Candida Albicans. L'étude particulièrement approfondie des fonctions digestives du malade de DEGOS ne montra aucun trouble notable (test au xylose, iodurie provoquée, hyperaminoacidurie à la gélatine, test à l'histidine, biopsie duodénale, transit...)

L'efficacité relative de la Diiodohydroxyquinoléine semble confirmer la conception de DANBOLT et CLOSS qui admettaient que la dermatose et l'atteinte de l'état général étaient consécutives à un trouble intestinal métabolique. Son mode d'action reste cependant mal compris (action sur la paroi intestinale ? activation d'un facteur intrinsèque trophique ?

Action sur la flore intestinale ? (MONTAGNANI).

Nous allons nous étendre sur deux essais d'explication qui paraissent particulièrement intéressants. L'un, celui de MOYNAHAM, apporte des faits nouveaux. L'autre, celui de HANSSON, développe une idée de DANBOLT et CLOSS.

1° - MOYNAHAM (1963) admet la possibilité d'un déficit enzymatique

(deshydrogénase succinique et leucine aminopeptidase)
En faveur de cette hypothèse, il note l'aspect anormal de la muqueuse jéjunale examinée au microscope électronique (présence de nombreuses vésicules intracytoplasmiques et dilatation des espaces intercellulaires), ainsi que des anomalies de la coloration de l'épithélium vil-
leux. Ce déficit enzymatique serait à l'origine d'une dégradation incomplète des protéines, d'où présence d'un métabolite toxique dans l'intestin (tri ou tétrapeptide?).

L'efficacité de la Diiodohydroxyquinoléine pourrait alors s'expliquer par un processus de chélation.

2° - HANSSON (1963) constate que la Diiodohydroxyquinoléine (ainsi d'ailleurs que les autres dihalogénures d'hydroxyquinoléine), contrairement à ce que l'on admet habituellement, est absorbée pour une part non négligeable par l'intestin et éliminée par les urines. L'activité de ce médicament pourrait donc s'exercer en dehors de l'intestin. DANBOLT et CLOSS avaient remarqué que les aggravations de la maladie allaient de pair avec une augmentation de l'élimination de l'indican urinaire. Ils ont, de ce fait, envisagé la possibilité d'un trouble du métabolisme du tryptophane et ils ont pratiqué, chez leur malade, une épreuve de charge. Celle-ci a provoqué une discrète aggravation de la dermatose. HANSSON reprend cette idée et fait remarquer la similitude de la formule chimique de l'acide xanthurénique (métabolite de nature quinoléique) et de la Diiodohydroxyquinoléine. Il pense qu'un défaut enzymatique pourrait entraîner la production d'un métabolite toxique dont la structure pourrait être très proche de l'halogénure d'hydroxyquinoléine ; ce dernier pourrait prévenir l'effet toxique du métabolite, soit par compétition, soit par blocage enzymatique. La preuve clinique en serait fournie par la rechute observée chez un sujet en guérison clinique par l'administration d'une forte dose de tryptophane. Biologiquement, on pourrait s'attendre, dans ce cas, à voir apparaître dans les urines des produits anormaux de dégradation du tryptophane. Les résultats observés par cet auteur sont cependant peu convaincants. Il estime que son malade, soumis à la charge de tryptophane, recevait des doses d'halogénures trop fortes pour permettre à la charge en tryptophane

d'agir.

BEYER, pour vérifier cette hypothèse, pratiqua 3 épreuves de charge en tryptophane chez son malade (5g pour un enfant de 10 Kgs environ)

- une 1ère épreuve, sous traitement de 1260mg de Direxiodé, et dermatose en rémission : il n'y eut aucune modification clinique.

- deux autres épreuves, après arrêt du Direxiodé : il y eut aggravation indiscutable dans les deux cas, avec élévation très nette de l'Indican et de l'acide xanthurénique urinaires, alors qu'elle était moindre dans la première épreuve.

Ces résultats confirmaient les observations de DANBOLT et CLOSS. L'absence d'aggravation clinique lors de la première épreuve, pourrait, comme le proposait HANSSON, s'expliquer par l'effet protecteur du Dixeriode. Mais l'élévation de l'indicanurie est en fait peu spécifique, et se voit dans la plupart des syndromes de malabsorption.

Enfin récemment, en 1969, les auteurs polonais RYBAKOWA et coll. ont essayé de faire suivre un régime riche en acides gras désaturés chez leur petit malade. Ils obtinrent une amélioration nette en trois semaines, et une rémission pratiquement complète après un an de traitement. Les auteurs supposent alors qu'il existe un défaut d'un des enzymes cellulaires facilitant le transport des acides gras dans l'intestin.

La même année, CASH et BERGER se sont également intéressés au métabolisme lipidique en tant que facteur pathogénique. Se basant, entre autres, sur le fait que

HANSEN et WIESE ont décrit un syndrome de carence en acides gras essentiels chez le jeune chien, qui ressemble à l'acrodermatitis enteropathica, ils ont étudié les acides gras du sérum (notamment acide arachidonique) par chromatographie, chez leur malade atteint d'acrodermatitis enteropathica, à différentes périodes de la maladie. Un traitement de 50 ml d'huile de grasse de coton, en I.V., par jour, et pendant 4 jours, entraîna une amélioration spectaculaire, en 48 heures, avec diminution brutale de l'érythème, amélioration de l'humeur et atténuation de la diarrhée. L'huile de grasse de coton contient environ 45 % d'acide linoléique, précurseur de l'acide arachidonique, lui-même nécessaire à la croissance et à l'intégrité cutanée. Le traitement ne fut pas continué plus longtemps, à cause de l'épuisement de l'approvisionnement en grasse I.V. Après cette rémission, une nouvelle poussée apparut et d'autres essais thérapeutiques furent appliqués : lait de femme, puis Direxiodé, et la maladie connut plusieurs périodes de poussées et de rémission. A chaque rémission, le taux sérique d'acide arachidonique remontait, et chutait au contraire à chaque poussée de la maladie. Les auteurs supposent qu'il existerait, dans l'acrodermatitis enteropathica, un défaut enzymatique, entraînant un déficit en acide arachidonique. D'autre part, il est intéressant de noter, à ce sujet, que les enfants nourris au sein ont un taux d'acide arachidonique supérieur à celui des enfants nourris au lait de vache. Le lait de vache contient des acides gras qui inhibent la synthèse d'acide arachidonique, et en plus, il pourrait révéler un déficit latent. Mais les auteurs s'étonnent qu'une administration orale d'acide arachidonique faite à leur malade, a fait monter le taux sérique de cet acide gras essentiel, mais sans améliorer les lésions cutanées.

T R A I T E M E N T

Depuis la publication, le 6 Juin 1953, des auteurs américains C.J. DILLAHA, A.L. LORINCZ et O.R. AAVIK, dans le Journal de l'Association de Médecine américaine, d'un cas d'acrodermatitis enteropathica traité avec un succès complet par la diiodohydroxyquinoléine, les nombreux essais thérapeutiques effectués jusqu'alors, passèrent au second plan. La majorité des auteurs louèrent alors, au fur et à mesure des publications, les effets spectaculaires de ce produit, ainsi que, plus tard, des autres dihalogénures d'hydroxyquinoléine. Le Direxiode sera même considéré comme traitement spécifique de la maladie.

C'est là un point que nous discuterons avec un esprit critique, après avoir passé en revue toutes les autres tentatives de traitement.

1 - ANTISEPTIQUES CUTANES

Les divers colorants (éosine alcoolique, solution de Millian), les diverses préparations dérivées du goudron ... etc ... ne purent apporter parfois que quelques rémissions de très courte durée.

2 - BISMUTH, ARSENIC, THYMOL

BAIRD, en 1949, rapporte un excellent résultat obtenu avec le thymol sur les lésions cutanées de son petit malade. PIPER rapporte une amélioration importante et durable des lésions cutanées en utilisant des préparations à base d'arsenic.

3 - TRAITEMENTS ANTI INFECTIEUX

Les traitements anti infectieux ont été utilisés à tour de rôle : sulfamides et antibiotiques divers, isolés ou associés, se sont avérés inopérants ; ces derniers sont peut-être responsables de quelques aggravations, en particulier de surinfections a Candida albicans.

4 - CORTICOTHERAPIE

La corticothérapie, sous forme de cortisone ou d'A.C.T.H., a toujours eu un effet transitoire qui avait fait croire à son efficacité, mais elle n'empêchait pas les rechutes. Tels sont les cas de DILLAHA, UGLAND, WELLS et KIERLAND. Notons le résultat obtenu en France par GRUPPER : alors que le diagnostic porté était encore celui d'épidermolyse bulleuse, l'enfant reçut 15, puis 10 mg par jour de delta cortisone ; le seul résultat obtenu fut une repousse éphémère, au niveau du cuir chevelu, d'un duvet dépigmenté.

5 - LES ANTIFUNGIQUES

S'ils entraînent la disparition du Candida albicans dans les lésions cutanées et lesselles, les antifongiques n'ont jamais eu aucune influence sur l'évolution de la maladie.

6 - LES EXTRAITS THYROIDIENS et la PARATHORMONE n'auraient eu que des effets transitoires. SUNDAL a obtenu une amélioration frappante avec l'extrait thyroïdien.

7 - Le régime prescrit habituellement dans la maladie coeliaque s'est avéré utile dans quelques cas, mais n'a jamais permis de parler de guérison. Il en est de

même de l'extrait pancréatique (UGLAND), de toutes les vitamines du groupe B, et notamment de la vitamine B₂ et B₁₂ seule ou associée au fer.

8 - LAIT DE FEMME

Un grand nombre de cas publiés faisant état du parallélisme entre l'âge de début des premiers signes de la maladie et le sevrage, des auteurs, notamment BRANDT, DANBOLT, SCHULZE et HAXTHAUSEN, utilisèrent le lait de femme, avec souvent une amélioration des symptômes, mais la poursuite du traitement est rendue difficile du fait de l'hypotrophie qu'il occasionne.

9 - REGIME SANS TRYPTOPANE

En raison d'une hypothèse pathogénique sur l'existence possible de troubles du métabolisme du tryptophane dans l'acrodermatitis enteropathica, quelques auteurs ont essayé d'utiliser un régime pauvre, ou même totalement dépourvu de tryptophane. CRUVEILLER a obtenu une amélioration rapide et spectaculaire avec un régime synthétique totalement dépourvu de tryptophane, mais le régime a dû être abandonné en raison du retentissement sur la nutrition et de l'apparition d'un état d'hypothrémie. Les signes cutanés ont réapparu dès que l'apport de tryptophane a atteint 20 mg/Kg/24h. Dans une de nos deux observations, l'apparition d'une poussée caractéristique sous régime pauvre en tryptophane (10mg/Kg/24h) permet de penser que cette thérapeutique est inactive, en dépit de l'amélioration spectaculaire constatée lorsqu'elle a été mise en route.

10 - GAMMA GLOBULINES

Signalons les améliorations cliniques obtenues en France par BEYER, avec des gamma-globulines d'origine plasmatique, dont une rémission de 6 mois.

11 - DERIVES DIHALOGENES DE L'HYDROXYQUINOLEINE

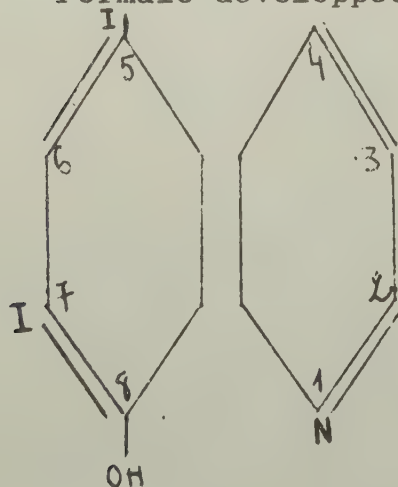
Connus depuis un demi siècle pour leur action antiseptique intestinale et amoebicide, l'application thérapeutique des dihalogénures d'hydroxyquinoléine à l'acrodermatitis enteropathica ne date que de 1953.

Parmi ces dérivés, nous ne citerons que les trois principaux, dont le plus important et le plus utilisé dans cette affection, est la diiodohydroxyquinoléine.

a) Diiodohydroxyquinoléine

- Appellation chimique = 5,7, diiodo 8 OH quinoléine

- Formule développée =



- Commercialisée en France sous le nom de "Direxiode" (1)

- Dans les pays anglo-saxons et scandinaves, en Allemagne et aux Etats-Unis = Diodoquin ou Enterosept.

- Contrairement à ce qu'on pensait autrefois, une partie traverse la barrière intestinale, et 4,5 % se retrouvent dans les urines (BERGGREN et HANSSON)

- Forte teneur en iode (plus de 60%)

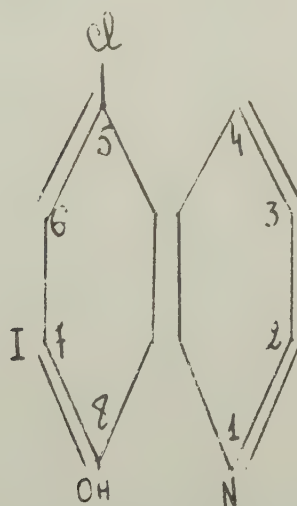
Se présente sous forme de comprimés buccaux dosés à 210 mg

- Considéré autrefois comme parfaitement toléré, en fait, on connaît maintenant plusieurs cas d'intoxication.

b) Chloro-iodo hydroxyquinoléine

- Appellation chimique 5 chloro, 7 iodo 8 OH quinoléine.

- Formule développée =



- Commercialisé en France sous le nom d' "Enterovioforme" (2)

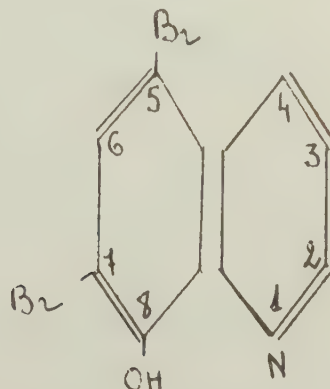
- Dans les autres pays : Vioform.

- Elimination en majeure partie dans les selles, mais 12,6 % se retrouvent dans les urines (BERGGREN et HANSSON)

C) Dibromohydroxyquinoléine

- Appellation chimique : 5,7, Dibromo 8 OH quinoléine.

- Formule développée :



- Commercialisée en France sous le nom de "Colipar", (3) d' "Intestopan" (4)

- "Fenilor" dans les pays scandinaves.

- 10,2 % se retrouvent dans les urines.

- forte teneur en brome, qui la fait utiliser surtout comme anti parasitaire et comme anti-bactérien.

- des accidents bromés sont signalés si elle est utilisée à forte dose.

Ce chapitre de la question mérite quelques commentaires. Nous nous bornerons à répondre, avec le plus d'objectivité possible, et en étudiant les principales publications françaises et étrangères, à la question suivante :

Le Direxiode peut-il oui ou non être considéré comme le traitement spécifique de l'acrodermatitis enteropathica ? Peut-on même considérer la direxiode-sensibilité de la maladie comme un test diagnostique,

(3) Laboratoires UCEPHA

(4) Laboratoires SANDOZ

comme le font certains auteurs ?

Pour cela, il faudrait que le Direxiode soit constamment et régulièrement actif, faisant disparaître tous les signes de la maladie, au bout d'un temps déterminé, avec une dose seuil déterminée pour chaque malade, qu'il empêche ainsi toute nouvelle poussée de la maladie, et ceci avec un long recul.

Nous allons étudier d'abord le problème de l'efficacité du Direxiode, puis celui de sa toxicité.

1 - EFFICACITE DU DIREXIODE

HEITE, dans sa statistique, a recensé 92 observations précisant les résultats du Direxiode = 64 sont bons ou très bons, 18 incomplets et 10 nuls. Parmi ces dix résultats nuls, huit sont mis sur le compte d'une posologie probablement insuffisante.

Mais en fait, la survenue de poussées, voire de décès chez des malades recevant de fortes doses de Direxiode, fait discuter cette notion de posologie insuffisante.

De même BAKANG TONJE (1), en étudiant et en comparant deux périodes, l'une avant 1953, l'autre après 1953, date à laquelle on a introduit le Direxiode dans le traitement de l'acrodermatitis enteropathica, arrive aux conclusions suivantes :

a) avant le Direxiode, 50% des malades mouraient avant d'atteindre l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$, dont 30% avant 10 mois.

b) Depuis le Direxiode, 71,6% des malades ont plus de 2 ans $\frac{1}{2}$, dont 13,3% ont plus de dix ans.

1) BAKANG TONJE. Acrodermatitis enteropathica et dérivés halogénés de la 8 hydroxyquinoléine Thèse PARIS, 1970

c) sur les 63 malades suivis depuis le Direxiode et dont on a une indication sur l'évolution de la maladie :

11 n'ont pas reçu du Direxiode sur lesquels :

3 ont été améliorés spontanément (27,3%)

3 ont été guéris ou améliorés par une autre thérapeutique.

5 sont morts sans traitement

52 ont été traités par le Direxiode avec :

76,9% de guérisons ou de très forte amélioration

5,7% de résultats modérés.

9,6% de résultats nuls

7,6% de résultats non explicités.

En vérité il semble discutable de comparer ces deux périodes et de vouloir en tirer des conclusions quant à l'efficacité du Direxiode. D'abord parce que les progrès de la réanimation et de l'antibiothérapie ont considérablement amélioré le pronostic vital de l'affection, expliquant en grande partie, à notre avis, les meilleurs résultats observés dans la deuxième période. D'autre part, l'affection n'ayant été définie qu'en 1942 par DANBOLT et CLOSS, l'acrodermatitis enteropathica a été évidemment mieux connue, donc mieux recherchée dans la deuxième période, que dans la première. On décrit maintenant des formes à début tardif, des formes incomplètes et atténuées qui n'ont pas obligatoirement le pronostic très mauvais des premières observations.

Il semble d'autre part exagéré de parler de résultats très bons, voire ^{de}/guérison, alors que la majeure partie des observations manquent d'un recul suffisant.

Enfin, et c'est là le point le plus important, il ne faut pas oublier que l'acrodermatitis enteropathica a une évolution spontanée faite de poussées et de rémissions parfois complètes. Ceci sera particulièrement net dans quelques observations que nous allons étudier. Cette évolution ondulante rend extrêmement difficile l'interprétation des différents résultats thérapeutiques. Ceci peut expliquer la facilité avec laquelle les différents auteurs ont obtenu des résultats dits spectaculaires avec des "traitements" aussi variés que le Thy-mol, l'arsenic, la corticothérapie, le mycostatine, les extraits thyroïdiens, la parathormone, le lait de mère, le régime sans tryptophane, les acides gras essentiels, le direxiodé ...etc... Il semble d'ailleurs difficile d'expliquer clairement la variabilité des délais de "guérison" obtenue avec le Direxiodé. Avec 1300mg, CASH et BERGER(1) obtiennent en 12 heures une amélioration spectaculaire de la peau, de l'humeur et de la diarrhée. Il faut 1 semaine pour PIPER et VEDDER, 5 mois pour HARE et SCHLESINGER (2). Dans d'autres observations, il faut attendre plusieurs jours, plusieurs semaines ou plusieurs mois pour avoir une rémission. Mais cette rémission est-elle alors due au Direxiodé, ou est-elle simplement spontanée ?

Le schéma thérapeutique généralement proposé par les auteurs est le suivant ; la dose à administrer en premier lieu est variable selon les cas. On donne de 210 mg à 2g de Direxiodé en procédant par paliers de doses croissantes à partir de 210 mg de façon à découvrir la dose minimale efficace. Mais le Direxiodé n'aurait qu'un effet suspensif et doit être ensuite donné

- (1) CASH, BERGER. Acrodermatitis enteropathica = defective metabolism of unsaturated fatty acids. J. Pediat., 1969, 74, 717
- (2) HARE P.J., SCHLESINGER B.E. Acrodermatitis enteropathica. Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 231,234.

indéfiniment. Des rechutes peuvent apparaître sous traitement d'entretien bien suivi, il faut alors augmenter la posologie. On peut arriver ainsi à doubler les doses, voire les tripler (BLOOM D.) pour obtenir une nouvelle rémission. Parfois on a alors recours à un autre dérivé substitué de la 8.OH quinoléine (HANSSON) pour juguler la rechute (ceci est d'ailleurs étonnant quand on sait que si les dérivés dihalogénés de l'hydroxyquinoléine sont réellement efficaces, ils le sont par leur noyau commun, à savoir l'oxyquinoléine). L'arrêt du traitement d'entretien entraîne une rechute, mais là encore les délais d'apparition de cette rechute sont très variables : quelques jours, semaines, mois ou années. Le malade de ETHERIDGE est resté deux ans sans traitement et sans rechute. Ceci s'explique mal pour un "traitement" dit suspensif (1).

L'étude de quelques observations, parmi d'autres, ne nous semble pas apporter de solution à ce problème.

Ainsi :

- KAMINSKI (1957)

Guérison totale ou presque avec 975mg de Direxiode, pas de recul.

- ILICS (1958)

- . Début vers 1 an
- . Nombreuses poussées et rémissions spontanées
- . A 5 ans, traitement par Enterovioforme, peau normale en 1 mois. Pas de recul.

(1) ETHERIDGE J., STEWART G.T. - Treating acrodermatitis enteropathica. Lancet, 1966, 1, 261 - 262.

- WRAY (1959)

- . début à 5 mois, puis rémission spontanée
- . nouvelle poussée à 7 mois, après un V.A.V.
- . à 10 mois amélioration spontanée
- . puis 15 jours après, nouvelle poussée. On donne alors 210mg de Direxiode : amélioration nette en 5 jours, et la malade est renvoyée chez elle. Pas de recul.

- LYON (1959)

- . garçon de 5 ans (début à 6 semaines)
- . on donne 600 mg de Direxiode : amélioration cutanée après quelques semaines, mais 2 mois après, récurrence cutanée sous traitement.

- BLOOM (1960)

- . début à 3 mois
- . rémissions spontanées très fréquentes et importantes.
- . puis 840mg de Direxiode : effet spectaculaire.
- . arrêt du traitement : nouvelle poussée 3 mois après, et on passe à 2.600mg pour contrôler tous les symptômes. Pas de recul.

- PORTNOY (1961)

- . début à 5 mois
- . rémission spontanée 15 jours après
- . puis nouvelle poussée, avec rémission après une rougeole.
- . récurrence à 8 mois où on donne 900mg de Direxiode avec succès. Pas de recul.

- WELLS (1961)

- rapporte 6 cas dont :
- . un enfant décédé sous 210mg de Direxiode
- . un enfant ayant présenté plusieurs améliorations avec le Direxiode.
- . deux autres décès.

- . un enfant non suivi.
- . Une fille de 22 ans (début peu après la naissance) qui a une peau presque normale sans Direxiode (1)
- LOPEZ-LINARES (1962)
 - . Début à 4 mois
 - . à 19 mois 2000mg de Direxiode, et décédé à 22 mois sous traitement.
- TIRLEA (1962)
 - . début des troubles à 4 mois
 - . améliorée plusieurs fois par traitements symptomatiques
 - . à 9 ans, on donne 3 comprimés par jour d'Enterovioforme on obtient alors une rémission en 1 mois, mais nouvelle poussée 3 mois après le début du traitement.
- MARGILETH (1963)
 - . obtient une amélioration très nette avec 630mg de Direxiode.
 - . à l'arrêt du traitement, note une nouvelle poussée, mais aussi, peu après, une rémission spontanée
 - . nouvelle poussée, reprise du traitement (210mg) et mort de l'enfant un mois après par broncho-pneumonie et septicémie à pyocyanique.
- NASTASE (1963)
 - . signale une amélioration temporaire avec le Direxiode.
- CICILIANI (1964)
 - . début à trois mois
 - . poussées et rémissions spontanées
 - . à 2 ans, peau normale obtenue par A.C.T.H., cortisone et antibiotiques

(1) WELLS T.B., WINKELMANN R.K. Acrodermatitis enteropathica. Report of 6 cases. Arch. Derm., 1961, 84, 40-52.

. puis devant nouvelle poussée 3 mois plus tard, on donne 650mg de Direxiode : guérison en 12 jours ; avec un recul de 8 mois seulement.

- SCHULZE (1966)

- . début à 6 semaines
- . à 6 mois on donne 600mg de Direxiode : amélioration lente puis aggravation. On ajoute le lait de mère, et on obtient alors une régression des signes quasi complète en 1 mois.
- . 3 mois après, arrêt de tout traitement, et on remet du lait de vache. L'enfant est revu 9 mois après, tout à fait normal.

- MOYNAHAN (1966)

- . pas d'amélioration complète avec 2.600mg de Direxiode
- . en Mai, amélioration en ajoutant lait de mère et mycostatine.
- . puis nouvelle poussée, avec nette amélioration par régime sans sucre (sauf fructose) en Juin.
- . en Juillet récédive (toujours sous 2.600mg de Direxiode). On pense alors qu'il s'agit d'un déficit en vitamines à cause du direxiode, agent chélateur. On triple alors la dose de vitamines et on obtiendra ainsi une disparition de l'éruption.
- . en septembre nouvelle poussée. On donne alors 3g de Direxiode avec efficacité. Pas de recul.

- ROBERTSON(1967)

- . a obtenu une guérison avec 1300mg de Direxiode, avec un recul de 6 mois.

- CASH et BERGER (1969)

- . cas typique chez un enfant de 7 mois.
- . l'association lait de mère et Direxiode en-

traîne une amélioration remarquable en 3 semaines.

- . puis arrêt du lait de mère et Direxiode poursuivi à la dose de 1300mg/jour : une rechute apparaît dans les 48 heures.

- . on arrête alors le Direxiode.

- . amélioration avec acides gras essentiels I.V., dont l'approvisionnement est rapidement épuisé

- . on remet lait de mère : discrète amélioration

- . on ajoute 1300mg de Direxiode : amélioration spectaculaire en 12 heures.

- GUIMARAES (1969)

- . Début à 5 mois

- . rémissions complètes spontanées

- . à 2 ans, nouvelle poussée : prescription de Direxiode avec succès, et perte de vue de la malade.

De nombreux auteurs reconnaissent avoir eu des échecs complets avec le Direxiode : VAN DOOREN, WEAKLEY, LODIN, WELLS et WINKELMANN, LOPEZ-LINARES (dont un malade, nous l'avons vu, a succombé à une broncho-pneumonie malgré 2000mg de Direxiode) GOIJMAN, VILANOVA et de MORAGAS, ENTWISLE etc.

Ces quelques observations, dans lesquelles on est frappé par la succession de poussées et de rémissions, avec ou sans traitement (Direxiode ou autre), montrent à quel point, pour notre part, il faut rester prudent quant à l'interprétation des résultats. Il faut joindre à cela l'absence de recul, dans les cas favorables au Direxiode, qui ne permet aucune conclusion valable.

Le recul de quelques observations françaises publiées, est mieux connu, mais là, il faut insister sur un point

qui nous paraît important. Nous pensons, en effet, que pour une maladie telle que l'acrodermatitis enteropathica, dont l'évolution est émaillée de poussées et de rémissions successives, le malade et sa famille sont plongés dans un véritable "climat maladie", et peuvent, de ce fait, en arriver à négliger inconsciemment des poussées qui ne sont pas dramatiques, et omettre ensuite de les signaler à l'interrogatoire le plus rigoureux. C'est là, un fait qu'il ne faut pas négliger.

- le cas de NEIMANN, chez qui le traitement avait été arrêté, a été perdu de vue par l'auteur.
- le cas de BLEZ prend actuellement 4 comprimés par jour de Direxiode, et semble en rémission, avec maintenant 2 ans de recul.
- le cas de GRUPPER prend 14 à 16 comprimés par jour de Direxiode, avec apparition de complications secondaires, et semble en rémission stable.
- le cas de DEGOS prend actuellement 3 à 4 comprimés par jour de Direxiode, parfois irrégulièrement, et semble en rémission stable. Il s'agit, rappelons-le d'un cas de début tardif -(4ans) et de symptomatologie incomplète (pas de troubles digestifs)
- le cas de CRUVEILLER est décédé à l'âge de 23 mois malgré différentes tentatives thérapeutiques
- le cas de BEYER a été revu récemment en décembre 1970 par l'auteur. Il présentait malgré 9 comprimés quotidien de Direxiode des lésions cutanées discrètes autour de la bouche et des ongles, des cheveux rares et légèrement dysplasiques, et surtout une hyperiodémie extrêmement importante liée au traitement.

Ces différentes observations nous laissent sceptiques sur l'efficacité réelle du Direxiode, qui possède peut-être, mais ceci semble difficile à prouver pour l'ins-

tant, une action thérapeutique superficielle. Mais, ne l'oublions pas, le Direxiodé est un produit toxique.

2 - TOXICITE DU DIREXIODE

Le Direxiodé, comme l'a prouvé HANSSON, passe la barrière intestinale pour une part non négligeable.

De nombreux incidents d'intolérance ont été rapportés, par exemple sous forme de réactions cutanées diverses ou de diarrhée (obligeant BELTRANI à cesser le traitement dans son cas, ainsi que SAMSOE-JENSEN) SOLOMONS rapporte un accident brutal avec urticaire généralisée et oedème de Quincke, suivi du décès de son malade.

Le Direxiodé, après utilisation prolongée et à forte dose peut apporter des complications dues à l'augmentation de l'iode protéique sérique. ATTAL a démontré la fixation de cet iode au niveau de la thyroïde. DANBOLT et HANSSON ont constaté la survenue d'un goitre. Rappelons, en France, les hyperiodémies constatées chez les malades de GRUPPER, et de BAYER (1000 $\times$ par litre, dans ce dernier cas) sans signes évidents d'une atteinte thyroïdienne pour l'instant.

Mais surtout, il a été rapporté des accidents graves, tels que des polyneuropathies et des atrophies optiques. C'est en 1959 que HOBBS, SORSBY et FREEDMAN décrivent les premiers accidents graves. En 1966, les suédois BERGGREN et HANSSON signalent un nouveau cas d'atrophie optique chez un enfant recevant 2000 mg/jour, puis 1200mg/jour, durant 11 mois, de Direxiodé. Le F.O. était normal avant le traitement. Il apparut un nystagmus, une chute de l'acuité et une atrophie optique. Quelques temps

après les américains ETHERIDGE et STEWART rapportent des constatations analogues avec le même produit. En 1968, les suédois STRANDVIK et ZETTERSTRÖM signalent une atrophie optique associée à des signes neurologiques divers après iodochlorohydroxyquinoléine et dibromohydroxyquinoléine. PESTEL dans la Presse Médicale du 19 septembre 1970 rapporte un cas d'accident neurologique aigu chez un homme de 24 ans, après une prise massive d'Enterovioforme (30 comprimés en 24 heures), avec troubles amnésiques, altérations E.E.G. de type convulsif, état qui s'aggrave jusqu'au précoma entrecoupé de phases d'excitations motrices et d'hallucinations. Les altérations E.E.G. persistent 14 jours après l'accident.

Ces accidents arrivant avec l'un ou l'autre des composés, ce qui permet de penser que c'est le noyau commun, à savoir l'oxyquinoléine, qui est responsable de ces accidents graves. Ces accidents neurologiques sont à rapprocher de ceux connus en pratique vétérinaire chez les chiens, chez qui l'oxyquinoléine peut déclencher des crises d'épilepsie parfois mortelles.

En conclusion, non seulement l'activité thérapeutique du Direxiode (et des autres dihalogénures de l'oxyquinoléine) paraît incertaine, en dépit des succès rapportés dans la majorité des observations, mais en plus ces produits ont une action toxique certaine, surtout à doses fortes et prolongées (telles qu'on conseille de les donner dans le traitement de l'acrodermatitis enteropathica).

Ces données ne peuvent que nous rendre sceptiques sur l'utilité des dérivés halogénés de la 8 hydroxyquinoléine, et en particulier, du Direxiode, dans le traitement de l'acrodermatitis enteropathica.

Nos deux observations ne viendront pas contredire ces faits. Nous rappellerons d'abord les 10 cas français.

R A P P E L D E S C A S F R A N C A I S

1er CAS, présenté par Ch. GRUPPER, C. ATTAL et J. METAIS lors de la séance du 8 novembre 1956 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Paris)

- garçon, début à l'âge de 6 mois (sevrage), forme complète.
- traitement par Direxiode avec succès.

GRUPPER insiste sur la notion de dose seuil thérapeutique qui était chez son malade (en 1963) de 9 comprimés par jour. Mais actuellement son malade prend 14 à 16 comprimés par jour, et l'auteur a vu ainsi apparaître des troubles du métabolisme de l'iode et une rétinopathie. Néanmoins, son malade semble être en rémission stable.

2ème CAS, présenté par A. SIMERAY et J. ARDISSON, lors de la séance du 22 février 1962 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Lyon).

- fille, début à 5 mois $\frac{1}{2}$
- aucun trouble digestif
- bons résultats avec le Direxiode, mais l'évolution depuis 1963 ne nous est pas connue.

3ème CAS, présenté par FONTAN, SOURREIL, lors de la séance du 11 décembre 1962 de la Société Française de Pédiatrie (Bordeaux).

- garçon
- symptomatologie tout à fait classique sur le plan cutanéomuqueux, tant par les lésions élémentaires que par leur topographie, plus discrète sur le plan intestinal, assez accusée sur le plan psychique

- présence de lamblias et de moisissures intestinales très abondantes.
- traité par 8, 10 puis 12 comprimés de Direxiode qui se révèle bien toléré et efficace.

4ème CAS, publié par N. NEIMANN, M. PIERSON, M. MANCAUX et P. VERT, dans la Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie), 39, 13-18, du 2 janvier 1963

- garçon, début à 8 mois $\frac{1}{2}$
- nourri au sein pendant 2 mois, puis au lait concentré sucré, pas d'incidence du sevrage.
- pas de troubles digestifs, mais hyperpyretique
- pas d'atteinte muqueuse, ni d'alopécie
- le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica sans diarrhée est soulevé sur la coexistence de lésions cutanées et d'une moniliase digestive.
- traitement par 2 comprimés de Direxiode avec régression des troubles.
- puis le traitement a été progressivement diminué et totalement arrêté. L'enfant a été revu 8 mois après l'arrêt du traitement, il n'y avait plus de lésions cutanées et l'état général était bon. L'enfant n'a plus jamais été revu par l'auteur depuis.

Cette observation pourrait sembler curieuse, car tous les auteurs qui reconnaissent au Direxiode une action efficace sur la maladie, insistent néanmoins sur le caractère uniquement suspensif du traitement, celui-ci devant être poursuivi indéfiniment. Mais le manque de recul ne permet pas de conclure.

5ème CAS, présenté par R. DEGOS, O. DELZANT et R. TOURAINE, lors de la séance du 12 décembre 1963 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Paris).

- garçon, début à 4 ans par poussées successives
- triste, grognon, apathique, cheveux rares, lésions cutanées prédominant au visage, coudes, genoux et extrémités.
- absence de tout syndrome digestif en dehors d'un épisode diarrhéique initial très éphémère.
- absence de moniliase, de parasitose, d'un trouble de l'absorption intestinale.
- traitement par 4 comprimés de Direxiode
- amélioration au bout de 10 jours
- après 1 mois, disparition de tout signe dermatologique.
- après 2 mois, transformation de l'état général de l'enfant.
- actuellement le malade continue à prendre du Direxiode, à la dose de 3 à 4 comprimés par jour, parfois irrégulièrement. Il semble en rémission stable.

6ème CAS, présenté par F. VANBREMEERSCH, lors de la séance du 25 Juin 1966 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Nantes).

- fille, début à 1 an, lésions cutanées typiques avec absence totale de cheveux, de sourcils, de cils, absence d'ongles ; aucun signes digestif.
- malade vue seulement à l'âge de 36 ans, la maladie ayant évolué d'une seule tenue, avec rémission spontanée pendant 1 an à l'âge de 7 ans
- Candida Albicans retrouvé dans les lésions cutanées.
- guérison par le Direxiode.

7ème CAS, publié par P. BEYER, A. WASSMER, M. PETER et M.L. MALFROY, dans Pédiatrie de Lyon 21, 677-686, de Septembre 1966.

- les parents, sont cousins, issus de germains.
- garçon, début à 1 mois, hospitalisé à 6 semaines.
- évolution par poussées et rémissions.
- immuno-électrophorèse sur gélose : absence complète des β 2 A et des β 2M globulines, et présence seulement à l'état de traces de γ globulines
- injection d'une dose totale de 1,98g de γ globulines apportant une amélioration considérable après la dernière injection. Quitte le service en guérison apparente, après 5 mois d'hospitalisation.
- réhospitalisé à l'âge de 2 ans pour aggravation des lésions cutanées. Traité par 630, 840 puis 1260mg de Direxiode : amélioration incomplète. Injection de 1660 mg de γ globulines sans action.
- arrêt du Direxiode. Nouvelle poussée
- administration de 2.640mg de γ globulines d'origine plasmatique : amélioration spectaculaire.
- nouvelle poussée 10 jours après, à la suite, semble-t-il d'un essai de traitement par Vit. B6
- on reprend alors le Direxiode à doses élevées avec succès.

Pour notre part, devant une telle succession de poussées et de rémissions, nous sommes tentés de penser qu'il ne s'agit là, en fait, que de l'évolution normale, spontanée, de la maladie.

- l'enfant a été revu récemment en décembre 1970. Il présentait quelques lésions cutanées autour de la bouche et des ongles. Les cheveux restaient rares et légèrement dysplasiques. L'enfant prend 9 comprimés par jour de Direxiode. L'examen sanguin montrait un iode protéique dépassant 1000 γ par litre, sans signe évident d'une

d'une atteinte thyroïdienne.

8ème CAS, présenté par Cl. HURIEZ, F. DESMONS, M. BOMBART-THOREUX et E. BOMBART, lors de la séance du 13 mars 1969 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Lille).

- garçon, début à 3 semaines
- vu à 6 ans, traité par 4 comprimés de Direxiode, 4 comprimés de Mycostatine et 6 comprimés (à 250mg) d'Oxacilline : repousse des cheveux assez nette, amélioration des lésions cutanées et des selles.

- mais une récurrence est survenue sous forme de placards pustuleux des genoux après arrêt de l'Oxacilline.

- les auteurs allaient soumettre l'enfant à un régime pauvre en tryptophane.

9ème CAS, publié par F. BLEZ, A. PECCOUD-CELLIERE, J. THOME et R. BIANCHI, dans Lyon Médical, 39, 774-777 du 2 Novembre 1969.

- fille, début à 2 mois, forme complète, la diarrhée ayant précédé les lésions cutanées.
- Candida albicans retrouvé dans les selles.
- Direxiode à dose modérées, ayant entraîné une amélioration rapide et spectaculaire.
- actuellement, l'enfant prend 4 comprimés par jour et semble être en rémission.

10ème CAS, publié par J. CRUVEILLER et M. MALAFOSSE dans les Archives Françaises de Pédiatrie, 26, 10, 1160, de décembre 1969.

- fille, début à 1 mois (sevrage)
- à 4 mois, traitement par 9 comprimés de Direxiode
- amélioration spectaculaire, mais au bout de 2 mois de traitement, une rechute et une iodémie à 100 $\times$ par litre font arrêter le traitement.
- un essai de traitement par le dibromo hydroxyqui-

noléine (6 comprimés par jour, soit 1,5g) s'est traduit par une amélioration spectaculaire, mais au bout de 3 mois, le traitement a dû être interrompu à cause de la survenue d'un coma fébrile avec hypertension intra-crânienne, et avec une cécité qui paraissait définitive.

- un régime sans tryptophane strict a donné une amélioration également spectaculaire, mais a dû être abandonné en raison du retentissement sur la nutrition et de l'apparition d'un état d'hypothrepsie.

- l'enfant est décédé à l'âge de 23 mois $\frac{1}{2}$.

O B S E R V A T I O N N°1

Concernant l'enfant L..... Moro

L'enfant, né le 23 décembre 1967, est adressé à l'âge de 4 mois par le Docteur GUINARD (Centre Hospitalier de Dieppe) au Professeur Agrégé HENNEQUET (Service du Professeur JULIEN MARIE) pour acrodermatitis enteropathica.

Les parents, jeunes, sans passé allergique, non consanguins, sont en bonne santé. Il s'agit de leur deuxième enfant. Le premier, un garçon, fut hospitalisé à trois mois pour une hypotrophie importante (4kg 400), associé à des lésions cutanées ayant débuté à six semaines et à des épisodes diarrhéiques. Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica fut porté chez cet enfant, d'autant qu'à 5 mois, les cheveux, les sourcils et les cils étaient absents. Malgré un traitement par Direxiodé, l'enfant décède dans un tableau cachectique à 7 mois.

La deuxième grossesse est normale. Accouchement à terme par césarienne (absence de travail). Cri immédiat. Pas de lésion apparente. Poids de naissance : 4kg 320

Pas d'allaitement maternel, mais élevé au lait de vache jusqu'à deux mois, puis au lait Guigoz, demi écrémé à cause de l'apparition d'une eruption étiquetée eczéma, attribuée au lait de vache. Il n'y a pas eu de diarrhée semble-t-il les deux premiers mois. Le début des lésions cutanées a donc eu lieu vers l'âge de deux mois.

Hospitalisé au Centre Hospitalier de Dieppe à l'âge de trois mois pour diarrhée importante (8 à 10 selles par jour) et persistance de lésions cutanées à la nuque, aux cuisses, autour du nez.

Coproculture négative, pas de graisses neutres.

Hémoculture négative.

Staphylocoque pathogène dans les pustules.

Urines : 0,05g/l d'albumine ; sucre néant

7 leucocytes/mm³ ; 19 hématies/minute

Staphylocoque doré dans l'écoulement nasal.

Protides : 62g/litre

Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est porté et un premier traitement par 210mg par 24 heures de Direxiode est entrepris à partir du 29 Mars. Malgré celui-ci, l'état général s'altère, les lésions cutanées s'accroissent et l'enfant entre le 25 Avril 1968 dans le Service du Professeur JULIEN MARIE à l'Hôpital des Enfants Malades. On arrête alors le Direxiode, afin de procéder à un bilan général.

A l'entrée, l'enfant présente des lésions cutanées diffuses apparemment constituées par des éléments différents :

1°- des éléments vésiculeux siégeant en peau saine, opaques, cernés d'une légère réaction inflammatoire non indurée, mobiles sur les plans profonds, circulaires, d'un diamètre assez monotone, de l'ordre de 2 à 4 mm ;

2°- de larges placards de contours géographiques ou polycycliques. La surface de ces placards est constituée, soit par une surface cruentée, rouge sombre, laissant exsuder une sérosité claire, soit par une croûte épidermique brunâtre ;

3°- par des placards érythémateux simples, ni suintants, ni croûteux, qui semblent correspondre aux placards précédents en voie de guérison.

A leur niveau, la peau est parcheminée, paraissant craquelée par endroits.

Au point de vue topographique :

1°- La face antérieure et la face postérieure du tronc sont absolument respectées.

2°- L'extrémité céphalique : les deux joues et la région sous narinaire sont le siège d'un grand placard en ailes de papillon.

Les orifices narinaires sont intéressés par la surface cruentée. Il existe un placard médian occupant la houe du menton et la région sous-labiale, jusqu'à la limite de la muqueuse labiale. Les oreilles sont occupées par des placards suintants ; les régions occipitale et cervicale postérieure également. En dehors de ces placards il existe au moins une cinquantaine d'éléments vésiculeux répartis sur la face et le cuir chevelu. Ces éléments sont d'âges différents (stade vésiculeux, croûteux et de décrustation); ils sont soit isolés, soit groupés en petits bouquets herpétiformes, soit en petits placards géographiques qui ressemblent de très près aux grands placards précédemment décrits.

3°- Membres supérieurs : un placard symétrique de même aspect au niveau de la face d'extension des coudes. Au niveau des mains, la face d'extension des deux dernières phalanges de tous les doigts est occupée par des surfaces érythémateuses croûteuses qui atteignent le lit unguéal. Au niveau du quatrième espace interdigital gauche, du pli du poignet gauche, on aperçoit des vésicules isolées jeunes ; elles sont apparues dans les 48 dernières heures.

Il n'existe aucun élément lésionnel sur la face antérieure du bras, de l'avant bras et sur les surfaces palmaires.

4°- Bassin et membres inférieurs : le siège et les régions génitales, les deux genoux (surface d'extension), les faces extérieures des jambes, les régions rétro-malléolaires étaient occupés par de frustes placards à contour géographique partiellement en voie de constitution croûteuse à la périphérie, parcheminés en leur centre. A la périphérie de ces placards, on retrouve, comme au niveau du cuir chevelu et de la face, quelques éléments vésiculeux isolés, la plupart aux stades croûteux ou décrustés. Des lésions vésiculeuses jeunes sont présentes en regard du bord externe du pied droit, sur la face d'extension du gros orteil et sur le bord interne du pied gauche. Les ongles et le lit unguéal des orteils ne sont pas absolument respectés (contrairement à ce qui se passe au niveau de la main) ; on distingue, en effet, la cicatrice de trois éléments vésiculeux sous le pied et le gros orteil droits.

5°- Muqueuses : les muqueuses buccale, oculaire, génitale et anale sont normales.

6°- Il existe une réaction ganglionnaire importante, satellite de tous les territoires intéressés par l'éruption (inguinal, cervical, sus épitrochléen droit, occipital).

7°- Il est difficile d'affirmer que ces lésions sont prurigineuses ; néanmoins, il n'est pas exclu que ce symptôme existe à un certain degré, en par-

ticulier au niveau des lésions en voie de cicatrisation.

Au total : dermatose vésiculeuse, évoquant une évolution par poussées successives d'éléments, soit isolés, soit groupés en placards confluents, prédominant au niveau de l'extrémité céphalique, au pourtour de la bouche et du nez, du siège et de la face d'extension des quatre extrémités, et plus particulièrement au niveau des régions péri-unguéales.

Les cheveux sont tombés au niveau de la face postérieure du crâne et des régions temporales basses ; sur le vertex ils demeurent et résistent à la traction ; les cils sont clairsemés, les sourcils apparemment normaux.

Par ailleurs, dès le 3ème jour de l'hospitalisation, c'est à dire le 27.4.1968, la diarrhée apparaît et s'aggrave rapidement le lendemain, faite de 5 - 6 selles liquides, jaune - paille, afécales, d'odeur banale, le pH est supérieur à 7,4. La recherche de graisses neutres est négative, par contre, elles sont riches en acides gras.

Enfin le regard est un peu fixe, ce qui est mis sur le compte de la deshydratation, la langue sèche. Coeur et poumons sont normaux, ainsi que l'abdomen. L'examen neurologique est normal.

Poids : 4Kgs 775 - Taille : 60 cm
Apyrétique.

Un bilan biologique complet est pratiqué pendant le premier mois de l'hospitalisation, pendant lequel on se contente de nettoyer localement l'enfant au sérum physiologique et de lui donner de temps en temps un bain au permanganate de potassium.

Une coproculture montre à l'examen direct :

- Cocci Gram + : 30%
- Bacilles Gram + : 20%
- Bacilles Gram - : 50%
- Pas de colibacilles pathogènes, mais présence de Candida albicans.

L'activité trypsique est positive et supérieure à 1/100ème.

Numération formule sanguine :

G.R. : 3.940.000, Hb : 55%

G.B. : 23.800

Poly Neutro : 67%

Eosino : 3%

Lympho : 17%

Mono : 9%

Plasmocytes : 4%

Plaquettes : 676.000

V.S. : 33mm à la 1ère heure

: 75mm à la 2ème heure

Myclogramme

Granulocyte : Poly Neutro	23	}	73%
Métamyélocytes	21		
Myélocytes neutro	25		
Myélocytes éosimo	2		
Promyélocytes	1		
Myéloblastes	1		
Normoblastes : Erythroblastes baso	5	}	14%
Erythroblastes polychr.	3		
Erythroblastes orthochr	6		

Leucocytes hyalins : Monocytes	3	}	13%
Plasmocytes	3		
Lymphocytes	7		

Chromatine sexuelle : pas de masse de chromatine visible.

Groupe Sanguin : 0 +

ionogramme sanguin normal :

Cl : 106 Meq/l
Na : 137 Meq/l
K : 4,3 Meq/l
Calcémie : 10⁴mg/l
Phosphorémie : 41mg/l
Cholesterol : 1,10g par litre
Lipides : 5,15g par litre
Urée : 0,42g par litre
Protides : 67g par litre

L'electrophorèse de protides montre :

protides totaux : 67g/l
Albumine : 56,3%
 α_1 : 5,2%
 α_2 : 11,7%
 β : 10,5%
 γ : 16,3%

Elle est donc normale pour l'âge.

Phosphatases alcalines : 2 U. Bodansky.

Glycémie : 0,69 g/l

L'Unité de Recherches de Génétique Médicale
(Professeur Agrégé Jean FRÉZAL) précise qu'il n'y a pas
de métabolites anormaux dans les urines et que le sang est
normal.

Des radios du thorax et du squelette sont normales.

Une biopsie cutanée est pratiquée sur le dos de l'avant bras gauche (Docteur WATCHI) :

"A l'examen histologique, il existe une discrète hyperkératose normokératosique ; la granuleuse est partout bien conservée ; on note une exosérose épidermique diffuse sans vésiculation ni acantholyse. De nombreuses cellules du corps muqueux ont un cytoplasme clair, un noyau retracts, pycnotique. La vitrée est normale. Les dermes papillaire et moyen sont le siège d'un oedème discret, acellulaire, sans modification du réseau élastique, sans anomalies du tissu collagène. Il n'existe pas de mastocytes en excès.

Conclusion : acrodermatitis enteropathica.

Modifications discrètes et non spécifiques à la biopsie d'un élément cutané"

ionogramme urinaire :

Cl :	300 Meq/l
Na :	200 Meq/l
K :	97 Meq/l
Albumine :	0
Urée :	1,7g par litre

Une rectoscopie (Docteur Jean DUHAMEL) montre une muqueuse normale jusqu'à 10cm. Une biopsie est pratiquée à 5cm de la marge, sans anomalies.

Un prélèvement de vésicule montre :

- examen direct : polynucléaires non altérés 82% ; lymphocytes 7% ; cellules 11% ;
- culture : staphylocoques dorés.

Dès son entrée, le Direxiode étant arrêté, on recourt aux perfusions, pour lutter contre la deshydratation importante due à la diarrhée. Les lésions s'améliorent, mais, à partir du 5 Mai, de nouveaux éléments vésiculeux apparaissent.

Du staphylocoque est retrouvé dans le liquide des bulles. Une coproculture est négative au Coli pathogène.

A partir du 5 Mai, des éléments vésiculeux apparaissent sur la pommette droite, puis sur le menton et sur la tempe droite. Le 9, des éléments assez nombreux gagnent les malléoles externe et interne de la cheville gauche (micro-vesico-pustules en peau saine) ; on trouve également un élément sur la face interne du genoux droit, un élément sur la face interne du tibia droit, ainsi que sur le premier espace entre les orteils, à droite. Peu à peu, des éléments semblables apparaissent sur la face dorsale de la 1ère phalange du 2ème orteil du pied droit. Sur la joue gauche et sur la lèvre du menton, on note une dizaine de microvésicules de teinte jaune foncé, sèches ou suintantes. On retrouve également des microvésicules au niveau de la fontanelle antérieure. La diarrhée qui s'était améliorée, redevient importante le 12 Mai et nécessite de nouvelles perfusions. Un colibacille pathogène 111 B⁴ est retrouvé à la coproculture et un traitement par 4 comprimés par jour de Colimycine est institué pendant une semaine.

Le 13 Mai, l'état général est meilleur. On précise alors l'état des ongles : au niveau des mains, on peut considérer que toutes les régions péri-unguéales présentent à des degrés divers un état inflammatoire ; le plus évident est constitué par une tuméfaction rouge-violacée, indolore, qui est maximum en regard du lit de l'ongle, et se prolonge sur les côtés de celui-ci : c'est un périonyxis avec présence de croûtes jaunâtres accumulées sur la base de l'ongle ; sur d'autres doigts, la tuméfaction, bien que nette, est moins marquée, sans croûte unguéale ; sur d'autres, enfin, l'inflammation est à peine visible : petit liseré rouge sombre cernant l'ongle à la base et sur ses côtés ;

il faut regarder la dernière phalange de profil pour constater qu'il existe une tuméfaction très nette (où la couleur de la peau est normale) en regard du limbe unguéal.

On retrouve les mêmes aspects au niveau des orteils mais seulement sur quelques uns, les autres étant normaux .

Les ongles eux-mêmes présentent quelquefois des dystrophies (rainures à la base), mais sont généralement normaux.

Les lésions précédentes paraissent très nettement différentes des lésions primaires vésiculo-pustuleuses, bien que celles-ci puissent parfois siéger au voisinage des ongles.

Toujours le 13 Mai, on note qu'il reste encore un assez grand nombre de cheveux au niveau du vertex, mais les régions occipitales et temporales sont dénudées ; les cils sont clairsemés, les sourcils sont normaux.

Le 14 Mai, on arrête les perfusions ; l'état général continue de s'améliorer, mais un début d'escarres fessières apparaît ; on note un seul élément nouveau, jaunâtre, sur le poignet gauche.

Pas d'albumine dans les urines. Urée : 2g.

Pas de colibacille pathogène dans les selles.

Lipides fécaux :

poids des selles : 440g

lipides : 2g%

2,9 g% de lipides par 24 heures.

Glycémie à jeun : 0,50 g par litre

Hyperglycémie provoquée (ingestion de 7,50 g de glucose) :

Glycémie $\frac{1}{2}$ heure après : 0,64 g/l

1 heure après : 0,85 g/l

puis épreuve interrompue (a bu son biberon)

Les jours suivants, les cils deviennent de plus en plus clairsemés, et le 18 Mai, on note que tous ceux de la paupière gauche sont tombés. Un placard très important de plusieurs vésicules coalescentes, occupant exactement la topographie du sparadrap de la poche en plastique servant à recueillir les urines, apparaît, sur un fond légèrement érythémateux.

Le 20 Mai : poids 4.720 g, apyrexie.

Le 22 Mai, la poussée se confirme : les placards existants sont plus rouges et plus suintants, et surtout de nouveaux éléments apparaissent (régions lombaires, base du cou, région dorsale, paravertébrale). Un placard, qui s'était développé au niveau du point d'application du sparadrap, est devenu érythémateux, sec et croûteux. De petits éléments micro-vésiculeux sont retrouvés sur la verge et le scrotum. Les genoux restent secs, mais plus érythémateux que les jours précédents. L'état des mains et des pieds demeure stationnaire. Au niveau de la paupière supérieure gauche, on remarque une seule touffe de trois à quatre grands cils, le reste de la bordure ciliaire n'étant occupé que par des cils courts. Les cheveux sont plutôt dispersés et un fin duvet recouvre les régions temporales. Du point de vue général, l'enfant est plus grognon les selles toujours molles ou diarrhéiques et abondantes.

Un traitement par 3 comprimés de Direxiode (630 mg) est instauré le 22 Mai. Une coproculture ne montre plus de colibacille pathogène. Les jours suivants, de nouvelles perfusions de glucosé iso sont nécessaires, devant la perte de poids (4kgs 400 le 23 Mai) Malgré le Direxiode, l'état cutané n'est aucunement amélioré, l'enfant reste grognon, son poids fléchit.

Le 31 Mai, une nouvelle poussée d'éléments vésiculo-bulleux (une trentaine) réalise une bande sur la face externe de la cuisse et de la hanche droites. Un régime synthétique est alors prescrit, comprenant 1 g de calcium 15 g d'huile d'olive, 30 g de glucose, 30 g de fructose, carottes q.s.p. 700 g.

Le 4 Juin, on passe à 6 comprimés de Direxiode (1.260 mg), plus 2 comprimés de Fumafer et 1 comprimé de Nilevar. Ceci n'empêche pas, après une amélioration momentanée et une prise de poids de 600 g en trois jours, une nouvelle poussée : de volumineuses phlyctènes contenant un liquide clair apparaissent au niveau des mains et des poignets, et la diarrhée recommence. La température demeure en dessous de 37°. Devant une nouvelle chute de poids (le 7 juin) on arrête le régime spécial et on a recours à des perfusions de glucosé isotonique. Les examens que l'on pratique ne montrent guère de modifications par rapport à ceux de l'entrée.

Une recherche d'iode dans les urines demeure négative à la fin du mois de Juin, et dans le sang :

- iode sérique total :	143	X	%
- iodémie protidique :	124	X	%

On constate alors une nouvelle poussée, bien que l'on passe à 9 comprimés de Direxiode (1.890 mg) le 3 Juillet. La diarrhée s'accroît, nouvelles perfusions.

Le 4 Juillet, on décide, tout en continuant le Direxiode aux mêmes doses, de mettre l'enfant à un régime sans tryptophane, c'est à dire par 24 heures :

1- poudre d'acides aminés fournie par le Laboratoire Egic (sans tryptophane) : 40 g
(dont la composition, pour 100 g est : L. Arginine 2,5g ;

Le 22 Juillet, les selles sont toujours molles ; la peau ne présente plus que quelques éléments croûteux au niveau des coudes, des oreilles, du nez et de la partie supérieure du menton. Les doigts sont encore un peu rouges ; la région péri-unguéale a complètement perdu son aspect inflammatoire, et les ongles sont presque normaux. Par contre, l'alopecie est toujours complète, mais l'appétit est bon dans l'ensemble et l'enfant continue à sourire.

Le 23 Juillet, un érythème péribuccal apparaît, s'accentuant dans les jours suivants ; des microvésicules se développent au niveau de la racine de la cuisse gauche, et les doigts redeviennent oedémateux, avec aspect succulent péri-ungéal. La diarrhée réapparaît le 26 Juillet. Notons que cette nouvelle poussée apparaît alors que le Direxiode, administré depuis deux mois (22 Mai) a même été porté à 9 comprimés depuis le 3 Juillet. Devant cette nouvelle poussée, on décide de reprendre aussitôt le régime sans tryptophane, associé aux 9 comprimés de Direxiode et aux antibiotiques. Le lendemain, les selles s'améliorent et, le 31 Juillet, on constate une régression considérable des lésions cutanées. A partir du 1er Août, on ajoute au traitement précédent 25 cc de lait de femme. L'enfant atteint 5 Kgs le 2 août, mais retombe à 4 Kgs 500 le 9 août. Le 12, l'état cutané, en dehors d'éléments cicatriciels, est presque normal. La hanche a connu une amélioration clinique considérable par les ponctions et les antibiotiques. Une numération formule sanguine montre 3.900.000 globules rouges et 8.200 globules blancs (dont 68% de neutrophiles).

Le 20 août, les membres révèlent une peau fine, fragile et sèche, tendant à desquamer sans excoriation au niveau des coudes, de petits éléments cicatriciels à peau fine et squameuse sur les poignets, avec le même aspect sur les doigts (dont néanmoins la troisième phalange est encore atteinte). Les ongles ont une certaine tendance à se dédoubler en lamelles.

L - Isoleucine : 3,375 g ; L - Thréonine : 3,375g ;
L - Phénylalanine ; 4,625 g ; L- Leucine : 5,375g ;
L - Méthionine : 5,5 g ; L - Lysine : 8,35 g ;
Lactose q.s.p. 100 g,

Ce qui correspond à 37,725 g d'acides aminés pour
100 g.

L'azote total est de 4,73 g pour 100 g)

- 2- farine de maïs (Maizena) : 50 g
- 3- huile d'olive : 10 g
- 4- glucose : 10 g
- 5- fructose : 10 g
- 6- eau + gélopectose à 5% : q.s.p. 800 g

Ce régime apporte environ 650 calories par jour
et contient 2 grammes d'azote ; c'est alors qu'une amélioration cutanée très nette apparaît : tous les éléments sont secs en une semaine, et la région buccale est, pour la première fois, très améliorée. La diarrhée a disparu, et l'enfant est beaucoup plus éveillé, et même sourit - Néanmoins, l'état trophique est toujours aussi catastrophique :

- fonte des masses musculaires,
- absence totale de graisse sous cutanée,
- articulations enraidies

On arrête le 19 Juillet le régime sans tryptophane et on donne du Guigoz demi-écrémé - Une ostéo-arthrite de la hanche gauche ayant été découverte, une ponction ramène un pus épais dans lequel on retrouve un staphylocoque doré pathogène. Le diagnostic d'ostéo-arthrite staphylococcique du nourrisson n'a pu être porté plus vite, l'enfant étant presque toujours sous perfusion et attaché, et la courbe de température la plupart du temps au dessous de 37°. La polynucléose très importante avait été mise sur le compte des multiples affections cutanées. Cette ostéo-arthrite sera traitée par perfusions d'antibiotiques (Bristopen, Kanamycine, et Keflin).

Au niveau des pieds, on note la présence d'un œdème mou, peut-être dû à l'appareillage de traction, une plante des pieds desquamante, des ongles fins et courts. Le scrotum est infiltré, érythémateux. On note également une escarre fessière et une autre, au niveau des dernières vertèbres dorsales. Le cuir chevelu montre une peau saine, avec par endroits, un léger duvet, sur d'autres, des cheveux fins (longueur 1 cm environ), ailleurs rien. Une zone croûteuse occupe le pourtour inférieur de la lèvre inférieure.

L'enfant est constipé depuis son régime restreint en tryptophane. Il fait des sourires à son infirmière. L'arthrite de hanche a parfaitement regressé notamment après l'introduction de la Pyostacine, et laisse espérer une bonne récupération fonctionnelle après extension continue. Mais se pose le maintien du régime à 10 mg/Kg de tryptophane, institué depuis le 26 juillet. En effet, on craint des répercussions sur la croissance. A huit mois, l'enfant pèse 4 Kgs 800, pour une taille de 64,5 cm.

Ce jour là, une numération montre 3.170.000 globules rouges, 9.000 globules blancs, dont 66% de poly neutro. La V.S. est de 2mm à la première heure, de 7mm à la seconde. Une épreuve au lactose (injection de 9,6 g) montre :

	Glucose	Galactose
Avant injection	0,60 g/l	0
½ h après	0,85 g/l	0,10 g/l
1 h après	0,85 g/l	0,05 g/l
2 h après	0,96 g/l	traces
3 h après	0,90 g/l	0,08 g/l

Une transformation lymphoblastique en présence de

P.H.A. montre :

-lymphocytes :	63%	73%
-lymphoblastes :	37%	27%

L'oedème des mains et surtout des pieds s'accroît.

Un ionogramme montre : Na 133 Meq/l ; K : 2,8 Meq/l ; Cl : 101 Meq/l ; R.A. : 23,5 Meq/l. Protides : 42 g/l. Du sirop de potassium est donné et du sang frais est passé à l'enfant.

Le 27 août, on pratique une seconde épreuve au xylose.

<u>Epreuve du 14 Août</u>		<u>Epreuve du 27 Août</u>
Xylosémie		
à jeun		0
Injection de 3,77 g de xylose		
$\frac{1}{2}$ heure après	12,7 mg%	8,5 mg %
1 heure "	20 "	11,4 "
1 heure $\frac{1}{2}$ "	20 "	14,2 "
2 heures "	24,2 "	17 "
2 heures $\frac{1}{2}$ "	25,7 "	22,8 "
3 heures "	25,7 "	17 "
4 heures "	30 "	17 "
5 heures "	25,7 "	8,5 "
6 heures "	24,2 "	traces
7 heures "	20 "	0
Xylosémie des		
5 premières	V = 11 ml	Pas d'urine
heures		

Elimination : 1.328 mg% -
146 mg/11ml
3,8%

Xylosémie des
4 heures sui-
vantes

V= 7 ml

V= 30 ml

Elimination : 4.000 mg%-
280 mg/7ml
7,4%

1.171 mg% - 351 mg/30ml
9%

Le 28 août, l'enfant mange mal, est fatigué. Une numération montre : 2.730.000 G.R. avec 0,25% réticulocytes ; 4.000 G.B. dont 34% de neutrophiles et 64 % de lymphocytes. Les plaquettes sont à 18.000. Un myélogramme montre :

Granulocytes : Poly neutro	25 %
" eosimo	1 %
Métamyélocytes N.	15 %
Myélocytes N.	13 %
Normoblastes : Erythroblastas baso	8 %
Erythroblastas polychr.	3 %
Erythroblastas orthochr.	3 %
Leucocytes malins : Monocytes	1 %
Lymphocytes	21 %

Présence de quelques mitoses d'érythroblastas. On note une maturation anormale des éléments, particulièrement des normoblastes ; leur taille reste très élevée par rapport à leur maturation.

De la vitamine B12 en I.M. et du sang frais sont donnés le 30 août. Des ulcérations cornéennes bilatérales sans conjonctivite et sans perte de la sensibilité font

penser à une hypovitaminose A par trouble de l'absorption intestinale.

Au tout début septembre, une nouvelle poussée est évidente : les oreilles, la racine des cuisses, la verge, le scrotum, sont le siège d'ulcérations typiques avec pourtour érythémateux. L'enfant prend du Direxiode depuis plus de trois mois, et notamment 9 comprimés par jour (1.890 mg) depuis deux mois.

Malgré deux transfusions récentes de 100 cc de sang frais, l'enfant est de plus en plus pâle. Une numération du 2 septembre montre :

G.R. : 2.840.000

G.B. : 3.400

dont 60 % de poly neutro

et 33 % de lympho

et surtout le taux de plaquettes est effondré à 9.000.

Une nouvelle transfusion de 100 cc de sang frais est faite le 3 septembre.

L'apparition d'une poussée caractéristique de la maladie, sous un traitement comprenant 9 comprimés de Direxiode par jour, et un régime pauvre en tryptophane (10 mg/Kg/24 heure) permet de penser que ces deux thérapeutiques sont inactives, en dépit de l'amélioration temporaire constatée lorsqu'elles ont été mises en route.

D'autre part, la dénutrition, la thrombopénie et le leucopénie peuvent être, soit la conséquence d'une carence en tryptophane, soit surtout la conséquence d'un effet toxique du Direxiode, du moins en ce qui concerne les troubles hématologiques.

On décide alors d'arrêter le Direxiode et de rétablir un régime apportant 25 mg/Kg/ 24 h de tryptophane sous forme de lait de femme.

La coproculture du 4 septembre montre :
bacilles gram - : 100 % ; pas de colibacilles pathogènes,
mais présence de Candida albicans.

Le 5 septembre, malgré les perfusions, la perte de
poids est de 250 g (4 Kgs 150) ; les selles sont liquides,
l'état est cachectique.

Numération du 5 septembre :

G.R. : 3.770.000	0,8 % de réticulocytes
G.B. : 15.000	
dont 34 % de poly neutro	
27 % de metamyélocytes neutro	} 66 %
5 % de myélocytes neutro	
31 % de lympho	} 34 %
3 % de mono	

Parmi les G.R., on note 11 % d'érythroblastes
orthochr.

Sur le plan cutané, la verge, le scrotum et la ré-
gion périanale sont le siège de vastes ulcérations nécro-
tiques. Elements ulcéreux autour du nez et des oreilles.
Eléments maculo-papuleux violacés sur la partie latérale
du tronc et du cou. Vaste zone pétéchiale purpurique sur
la cuisse gauche. Doigts et orteils rouges tuméfiés, sans
lésions ulcéreuses. Stomatite importante à Candida.

L'enfant est hypothermique (35°8) et réagit très
faiblement aux excitations et à la douleur. La respiration
(35 à 40/min) est anormalement ample. L'enfant décède dans
la journée du 5 septembre 1968, à l'âge de 8 mois $\frac{1}{2}$.

R E S U M E D E L ' O B S E R V A T I O N

Garçon de 4 mois, dont un frère est décédé à 7 mois, de la même affection (malgré un traitement par le Direxiodé) ; les signes cutanés ont débuté à 2 mois, et il est admis à l'hôpital de Dieppe (Docteur GUINARD) à l'âge de 3 mois pour diarrhée aigue ; le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est porté, et un premier traitement par 210 mg par 24 heures de Direxiodé est entrepris. Malgré celui-ci, l'état général s'altère, les lésions cutanées s'accroissent et l'enfant est transféré dans le Service du Professeur Julien MARIE, à l'Hôpital des ENFANTS MALADES (Professeur Agrégé HENNEQUET)

Pendant un mois, bien que le traitement par Direxiodé soit suspendu, on constate une amélioration cutanée partielle, tandis que l'état général reste stationnaire.

Un bilan digestif est pratiqué pendant cette période : il ne montre pas de malabsorption spécifique, ni d'insuffisance pancréatique ni d'anomalie métabolique particulière.

Le liquide des bulles est stérile (ni germe, ni virus). Le Direxiodé est ensuite administré de nouveau, à la dose de 630, puis 1260 mg par 24 heures, associé à divers régime d'exclusion (disaccharides, protéines du lait de vache), mais ceci sans aucun résultat : au contraire, la situation cutanée, digestive et générale devient catastrophique. En désespoir de cause, au bout de six semaines, en même temps qu'on augmente encore la posologie du Direxiodé (1.890 mg/24h), on institue un régime totale-

ment dépourvu en tryptophane (en raison d'hypothèses pathogéniques soulevées par d'autres auteurs) : on constate alors en quelques jours une disparition spectaculaire de tous les signes cutanés et digestifs ; cette amélioration se maintient 4 semaines, mais, dans un dernier temps s'installe un syndrome de dénutrition sévère qui s'accompagne d'une nouvelle poussée d'éléments cutanés. On note également l'apparition d'une leucopénie et d'une thrombopénie, avec une zone pétéchiiale purpurique sur la cuisse, qui sont probablement la conséquence d'un effet toxique du Direxiodé. L'enfant meurt à 8 mois $\frac{1}{2}$.

O B S E R V A T I O N N° 2

Concernant l'enfant B.... Hugo

L'enfant, né le 27.11.68, est adressé, à l'âge de 20 mois par le Docteur PENNEQUIN (Centre Hospitalier de Saint-Quentin) au Professeur Agrégé HENNEQUET, pour une maladie bulleuse cutanée, évoluant par poussées depuis novembre 1969.

Les parents sont relativement jeunes (mère : 34 ans, père 39 ans), sans passé allergique, non consanguins et en bonne santé. Il s'agit de leur sixième enfant. Parmi les cinq premiers enfants, deux ont quelques lésions cutanées particulières :

André, né le 29 septembre 1955, a de nombreuses éphélides sur le visage ; son cuir chevelu est recouvert d'une couche sèche et squameuse ; il a un aspect légèrement squameux de la face antérieure des genoux, en dessous de la rotule, et de la face postérieure du coude ; à cet endroit, la peau est surtout sèche.

Véronique, née le 29 Juillet 1959, présente au niveau du cuir chevelu le même aspect qu'André. Chez elle, la production de squames est plus abondante, elles ont une couleur blanche, laiteuse et nacrée. Elle a également au niveau des genoux et des coudes, une peau sèche et légèrement squameuse.

Il est possible, mais non certain, qu'il existe chez ces deux enfants, une forme mineure dégradée d'acrodermatitis enteropathica, de caractère hétérozygote.

La sisième grossesse est normale. Accouchement à terme. Cri immédiat. Pas de lésions apparentes. Poids de naissance 2 Kgs 900.

Allaitement maternel pendant 3 jours, puis Pellargon, puis lait S.M.A.

Les premières lésions cutanées commencèrent à l'âge de 3 mois, donc sans chronologie avec le sevrage, par un érythème fessier qui a résisté aux colorants habituels. Depuis ce premier érythème fessier, l'enfant n'a plus jamais eu une peau intacte. Il est difficile de faire préciser s'il existait à ce moment là des bulles ou vésicules. En novembre 1969, à l'âge de 1 an, l'enfant est hospitalisé au Centre Hospitalier de Saint-Quentin pour aggravation de sa dermatose. Les lésions étaient érythémato-vésiculeuses, prédominaient aux plis, aux fesses, et aux pourtours des orifices du visage. Le contour des lésions était festonné et net, aucune mycose n'avait été mise en évidence, et le traitement local à base de bains de permanganate et de crème de Dalibour avait amené la guérison. L'enfant n'a présenté aucun accès diarrhéique pendant 26 Jours d'hospitalisation. Il a été admis à nouveau le 10 Janvier 1970 et le diagnostic porté à été celui d'impétigo bulleux. Une immuno electrophorèse était normale pour l'âge de l'enfant. Pas de diarrhée. Au niveau des bulles, le Laboratoire trouvait de nombreuses colonies de colibacilles et de bacilles pyocyaniques. A sa sortie, les éléments cutanés étaient disparus. Mais une troisième poussée amène l'enfant à l'hôpital le 9 juin 1970. Il existait, à ce moment, des bulles, en particulier au niveau du coude gauche, des croûtes nombreuses au niveau des orifices, et des lésions suintantes au niveau des plis. Le décollement épidermique donnait un peu à l'enfant l'aspect d'un brûlé ; il n'y avait aucune

lésion muqueuse. La diarrhée apparut quelques jours après sa troisième hospitalisation. Devant cette troisième récurrence, une biopsie d'une bulle fut faite, dont voici le résultat :

" L'épiderme, en partie décollé de son support dermique, est le siège de phénomènes de nécrose souvent extensive. Le derme superficiel est oedémateux au niveau des papilles qui contiennent également quelques polynucléaires, neutrophiles. Il n'existe qu'une discrète exocytose. Les capillaires dermiques sont largement dilatés. La présence de la névrose épidermique oriente vers un erythème polymorphe "

La survenue de bulles de façon subintrante a fait entreprendre un court traitement de corticoïdes associé à des antibiotiques divers. Malgré ce traitement, la surinfection s'aggrave et on assiste à la sortie répétée de vésico-bulles dont le contenu est purulent et contient du staphylocoque doré très résistant aux antibiotiques.

L'enfant est alors adressé au Professeur Agrégé HENNEQUET, d'une part pour avoir un avis diagnostique (celui d'erythème polymorphe ne paraissant pas satisfaisant) et d'autre part pour la thérapeutique.

A l'entrée, l'enfant est âgé de 20 mois, pèse 6Kgs 800 pour une taille de 75 cms.

1- AU NIVEAU DE LA FACE :

Yeux : blépharite, écoulement purulent des 2 yeux.
Absence de cils et de sourcils. Lésions érythémato squameuses du pourtour des 2 yeux, s'étendant sur le 1/3 inférieur du front et sur les 2 joues.

Nez : présence de croûtes nasaires.

Bouche : érythème et érosions des commissures.

Crâne : absence totale de cheveux ; quelques
éléments érythémato vésiculeux disséminés.

Oreilles : Conduits obstrués de croûtes.

Cavité buccale : enduit blanchâtre de la lan-
gue ; muqueuse rouge carminée.

2- AU NIVEAU DU COU

Eléments érythémato-vésiculeux au niveau des plis,
en particulier dans la région postérieure.

3- AU NIVEAU DU THORAX

Absence complète d'atteinte cutanée dans le dos
et la face antérieure du thorax.

4- ABDOMEN

A partir de l'ombilic, et s'étendant vers le pubis,
le siège et la racine des deux membres inférieurs, on no-
te une éruption érythémato-squameuse, avec par endroits,
présence de vésicules à contenu trouble. Les lésions sont
particulièrement suintantes et érosives au niveau des plis
de flexion des cuisses.

5- MEMBRES SUPERIEURS

On note des lésions érosives des plis. Les bras
sont indemnes. Sur la face postérieure des coudes, lésions
érythémato-squameuses. Au niveau des extrémités, l'éruption
débute à 2 cm au-dessus de l'articulation radio palmaire,
et s'étend sans intervalles de peau saine vers les doigts,
la paume de la main. Ces contours sont polycycliques, bien

séparés de l'avant-bras. Il existe un placard érythémato squameux sur lequel apparaissent quelques bulles et vésicules. Les espaces interdigitaux sont suintants et manifestement surinfectés. Les ongles sont tous présents, mais le siège d'onyxis et de perionyxis. Les lésions sont grossièrement symétriques aux deux mains.

6- MEMBRES INFÉRIEURS

On note des traces de bulles rompues ainsi qu'en témoignent les lésions squameuses. Il y a prédominance des lésions aux genoux et aux extrémités de deux membres inférieurs. Là, l'éruption débute 3cm en avant de la racine des orteils. L'aspect est identique à celui décrit pour les doigts.

Le syndrome digestif se résume à :

1°- une anorexie, en rapport avec l'importance des lésions de la bouche et de la cavité buccale.

2°- des selles molles, en moyenne une à deux par jour, d'abondance normale.

L'enfant suit des yeux, dit quelques mots, mais est opposant, effrayé dès qu'on l'approche.

Au total il s'agit d'un enfant de 20 Mois, la maladie ayant débuté à l'âge de 3 mois, sans rapport avec le sevrage, et ayant évolué pendant 17 mois par poussées, successives sans connaître de rémissions totale. Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est posé.

Un bilan complet est pratiqué à l'entrée, le 13 Août 1970.

séparés de l'avant-bras. Il existe un placard érythémato squameux sur lequel apparaissent quelques bulles et vésicules. Les espaces interdigitaux sont suintants et manifestement surinfectés. Les ongles sont tous présents, mais le siège d'onyxis et de perionyxis. Les lésions sont grossièrement symétriques aux deux mains.

6- MEMBRES INFÉRIEURS

On note des traces de bulles rompues ainsi qu'en témoignent les lésions squameuses. Il y a prédominance des lésions aux genoux et aux extrémités de deux membres inférieurs. Là, l'éruption débute 3cm en avant de la racine des orteils. L'aspect est identique à celui décrit pour les doigts.

Le syndrome digestif se résume à :

1°- une anorexie, en rapport avec l'importance des lésions de la bouche et de la cavité buccale.

2°- des selles molles, en moyenne une à deux par jour, d'abondance normale.

L'enfant suit des yeux, dit quelques mots, mais est opposant, effrayé dès qu'on l'approche.

Au total il s'agit d'un enfant de 20 Mois, la maladie ayant débuté à l'âge de 3 mois, sans rapport avec le sevrage, et ayant évolué pendant 17 mois par poussées, successives sans connaître de rémissions totale. Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est posé.

Un bilan complet est pratiqué à l'entrée, le 13 Août 1970.

- NFS G.R. : 4.640.000 avec 12g d'Hb
 G.B. : 18.000
 avec 51 % de poly neutro
 29 % lympho
 20 % mono.

- Lonogramme sanguin

pH : 7,45
Cl : 104 mEq/l
Na⁺ : 136 mEq/l
K⁺ : 4,1 mEq/l
Protides : 74 g/l
Urée : 0,20 g/l

- Candida albicans retrouvé lors du prélèvement de bouche et dans les pustules.

- Nombreux poly altérés dans un prélèvement de bulles, sans éosinophiles.

- Staphylocoque pathogène dans un prélèvement de pus oculaire, et dans un prélèvement cutané.

- Calcémie à 104 mg/l, phosphorémie à 44 mg/l

- Glycémie à 0,85 g/l

- Protides 76,5 g/l

et à l'électrophorèse :

Alb : 53,2 %
α₁ : 4,8 %
α₂ : 14,5 %
β : 11,7 %
γ : 15,3 %

- Etude des selles.

- sur un échantillon de 24 heures : 24 grammes

1,35 g lipides %

soit 0,32 g de lipides/24 heures

- activité tryptique + jusqu'au 1/50
- coproculture négative
- molles, pâteuses, jaune pâle, homogène, d'odeur forte banale.

- . flore iodophile : 0
- . graisses neutres : 0
- . acides gras : 0
- . amylacés (amidon intact) ++
- . fibres musculaires intactes et envoi de digestion +++

- les chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires sont normales.

L'enfant est mis à un traitement antibiotique, un régime normal, et le 19 août, on commence le traitement par 1 comprimé (210 mg) par jour de Direxiode.

Le 20 août, on note une modification des lésions cutanées, qui sont plus squameuses, et une diminution de l'infection, mais une persistance des lésions érosives au niveau des plis. On note également une chute pondérale (6 Kgs 380) en rapport avec les difficultés alimentaires.

Le 24 août, on note un saignement en nappe au niveau des éléments cutanés, et un épistaxis discret.

N.F.S. G.R. : 3.720.000

G.B. 12.200

avec 27 % poly neutro

46 % lympho

27 % mono

Une crase sanguine, faite le 25 août par le Centre de Transfusion Sanguine, est normale ; en particulier les plaquettes sont à 380.000.

Une diarrhée apparaît, accentuant encore la chute pondérale (6 Kgs 200 le 26 août) et la coproculture montrera la présence de colibacilles 111 B⁴.

Après une semaine de traitement par le Direxiode on note une perte de l'appétit, un décalage thermique (alors que l'enfant était apyrétique au début de l'hospitalisation, et surtout on ne note pas d'amélioration cutanée nette. Le 26 août, on met l'enfant sous A.B. intra veineux, et on double la dose de Direxiode, soit 420 mg par jour. On note alors que les lésions ulcéreuses paraissent régresser et sécher les jours suivants ; il y a une reprise de l'appétit, mais on note de nouvelles poussées d'éléments sur le tronc les 28 - 29-30 et 31 août.

Le 2 septembre, l'amélioration des éléments anciens se poursuit, mais il apparaît de nouveaux éléments.

Une radio du squelette des membres montre une ostéoporose marquée, une transparence osseuse nettement exagérée, un rapport cortico- diaphysaire aux environs de 0,26 ; la maturation osseuse du squelette est de 10 mois au LEFEBVRE.

Une biopsie est pratiquée (Dr. E. BELTZER-GARELLY)

1- lésion érodée de la fesse

L'examen montre au niveau de l'érosion la présence d'éléments inflammatoires mono et polynucléés. Le derme sous-jacent contient quelques vaisseaux dilatés entourés de lymphocytes. L'épiderme voisin est le siège d'une discrète hyperacanthose et d'une hyperkératose ortho ou parakératosique. Quelques amas de polynucléaires sont visibles dans la couche cornée. La coloration au P.A.S. est négative. L'aspect peu spécifique est compatible avec un

diagnostic d'acrodermatitis enteropathica.

2- biopsie en bordure de l'érosion

L'examen ne montre que quelques infiltrats inflammatoires mononucléés dans le derme superficiel au dessous d'un épiderme discrètement hyperacanthosiques. A l'immunofluorescence directe (conjugué fluorescent anti-globulines humaines de l'Institut Pasteur, au 1/40) : absence de fluorescence de la membrane basale et des espaces inter-cellulaires de l'épiderme.

Le 2 septembre, l'enfant est mis à 3 comprimés de Direxiode.

Le 5 septembre, l'enfant a un saignement nasal, accompagné d'un clocher fébrile à 38°. L'hémorragie a entraîné un état d'anémie sévère, les conjonctives sont franchement pâles. Il existe toujours un suintement hémorragique en nappe au niveau des nombreuses bulles ouvertes.

N.F.S. du 5 septembre

G.R. : 2.100.000

G.B. : 20.400

67 % neutro

22 % lympho

11 % mono

Plaquettes : 36.000

Au point de vue thérapeutique, le petit malade recevait alors 3 comprimés par jour de Direxiode, 1 g 50 par jour en I.V. de Totapen, et du P.P.S.B. La Pyostacine (3 comprimés par jour) a été arrêté le 23 août ; la Kanamycine I.V. a été donnée pendant quelques jours à une posologie correspondante au poids de l'enfant, et a été arrêtée le 1er Septembre. Enfin, l'enfant est perfusé tous les jours depuis le 23 août.

Le 8 septembre, on note la persistance au niveau des éléments cutanés d'un suintement hémorragique en nappes plus ou moins importantes, au niveau des éléments croûteux (oeil, orifices narinaux et cavité buccale). Il n'y a ni méloena, ni hématurie. Pas d'éléments purpuriques, mais échy-moses aux points de piqûres, au niveau du crâne.

N.F.S. du 8 septembre :

G.R. : 1.620.000

G.B. : 6.200

Plaquettes : 14.000

L'enfant reçoit 200cc de sang.

N.F.S. du 9 septembre :

G.R. : 2.500.000

G.B. : 4.600 dont 10 % poly neutro
83 % lympho
7 % mono

Plaquettes : 30.000

Il existe donc une leuco neutropénie et une thrombopénie importantes :

Un myélogramme est pratiqué le 9 septembre :

granulocytes : poly neutro	1 %	}	28 %
métamyélocytes N	5 %		
métamyélocytes éosino	3 %		
myélocytes neutro	18 %		
myélocytes éosino	1 %		
myéloblastes	1 %		
normoblastes : proérythroblastos	3 %	}	28 %
érythroblastos baso	6 %		
érythroblastos polychrom.	5 %		
érythroblastos orthochr.	14 %		

leucocytes hyalins :	plasmocytes	6 %	
	lymphocytes	37 %	43 %

Vu 3 mégacaryocytes sur la lame. Lame riche.

Le 9 septembre, l'enfant décède dans un tableau de marasme avec syndrome hémorragique diffus lié à une thrombopénie, et avec leuco neutropénie. La thrombopénie est d'origine centrale comme en témoigne l'extrême pauvreté de la moelle en mégacaryocytes.

RESUME DE L'OBSERVATION

Garçon de 20 mois, chez qui les premiers signes cutanés ont débuté à l'âge de 3 mois, sans chronologie avec le sevrage. Il a fait plusieurs épisodes de poussées et de rémissions qui ont conduit à trois hospitalisations au Centre Hospitalier de Saint-Quentin (Docteur PENNEQUIN) sans diagnostic précis. Lors de la dernière hospitalisation, l'état cutané était tel, que l'enfant a été transféré dans le Service du Professeur Julien MARIE, à l'Hôpital des Enfants Malades (Professeur Agrégé HENNEQUET). Dans la fratrie, il signale un frère et une sœur qui possèdent quelques lésions squameuses au niveau du cuir chevelu, des genoux et des coudes, pouvant faire penser à une forme mineure, dégradée d'acrodermatitis enteropathica, de caractère hétérozygote.

A l'entrée, l'enfant est âgé de 20 mois, et pèse 6 Kgs 800 pour une taille de 75 cm. Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est posé devant l'état cutané typique. D'autre part les selles sont molles, l'enfant est opposant.

L'examen des selles ne montre pas de stéatorrhée, ni d'insuffisance pancréatique. La coproculture est négative. La N.F.S. est normale, à part une hyperleucocytose expliquée par la surinfection cutanée. Du *Candida albicans* est retrouvé lors du prélèvement de bouche, et dans les pustules.

On commence alors le Direxiode à la dose de 1 comprimé par jour (210 mg), en laissant un régime normal. Cinq jours plus tard, il n'y a pas d'amélioration nette, et surtout apparaît un épistaxis, et un saignement en nappes au

niveau des éléments cutanés. La crase sanguine est normale. On double la dose de Direxiodé, ce qui n'empêche pas l'apparition de nouvelles poussées d'éléments cutanés quelques jours plus tard. La diarrhée apparaît, ainsi qu'un décalage thermique. L'enfant reçoit du Direxiodé depuis 20 jours sans amélioration. On donne alors 3 comprimés par jour, mais quelques jours plus tard, on note une accentuation de l'épistaxis et du suintement hémorragique au niveau des éléments cutanés. L'examen hématologique montre alors une anémie intense, une leuco-neutropénie et un taux de plaquettes effondré. La thrombopénie est d'origine centrale, comme en témoigne l'extrême pauvreté de la moelle en mégacaryocytes. A peine un mois après son admission, l'enfant décède dans un tableau de marasme et avec un syndrome hémorragique diffus.

C O M M E N T A I R E S

Ces deux observations entrent bien dans le cadre de l'acrodermatitis enteropathica, par le début précocé, les lésions cutanéomuqueuses typiques, des troubles digestifs, le comportement de l'enfant et l'hypotrophie pondérale.

Leur étude vient confirmer les critiques que nous avons formulées à propos du Direxiode. Critique à propos de son efficacité d'une part, constatation de son effet toxique d'autre part. Le traitement par le régime dépourvu de tryptophane, qui n'a été prescrit que dans la première observation, n'a apporté qu'une amélioration transitoire et s'est compliqué d'une dénutrition sévère.

Si l'efficacité du Direxiode, dans les différentes publications de la maladie, est nulle dans certaines, discutable dans la majorité, ou probable dans d'autres, elle a été, dans ces deux observations, franchement nulle. La dose de ce produit ne peut même pas être en cause puisque, si dans un cas, la posologie était moyenne (3 comprimés par jour), dans l'autre, elle était très élevée (9 comprimés par jour, soit 1890 mg). Dans les 2 cas, nous avons assisté à de nouvelles poussées sous traitement, pourtant prolongé.

Administrer une posologie encore supérieure fait poser le problème de la toxicité du Direxiode.

Dans ces deux observations, nous sommes frappés par l'évolution terminale similaire, dans un tableau hémorragique. Dans les deux cas, nous notons l'apparition d'une thrombopénie et d'une leucopénie. Dans la première observation, cet accident pouvait être mis sur le compte

du Direxiode ou du régime sans tryptophane, mais dans la deuxième observation, l'enfant ne recevait que du Direxiode et avait un régime normal. En plus des différentes complications que nous avons rapportées au chapitre du traitement, en particulier atrophie optique et encéphalopathie, il faut donc ajouter très probablement des complications hématologiques.

L'efficacité très discutable du Direxiode, même à dose élevée, et sa toxicité, même à dose modérée (notre cas recevait 3 comprimés par jour) nous rendent circonspects dans l'emploi du Direxiode dans l'acrodermatitis enteropathica.

C O N C L U S I O N S

A propos de deux observations d'acrodermatitis enteropathica, à l'occasion desquelles nous avons passé en revue la littérature mondiale, nous avons repris l'étude de cette maladie rare, et nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude des effets du Direxiode, que nombre d'auteurs qualifient de traitement spécifique de cette affection.

Dans la première observation, un traitement associant une dose élevée de Direxiode et un régime sans tryptophane s'est soldé après amélioration passagère, par une nouvelle poussée typique de la maladie, et un syndrome de dénutrition sévère. L'enfant est mort, avec des troubles hématologiques associant thrombopénie et leucopénie.

Dans la deuxième observation, un traitement comprenant une dose modérée de Direxiode s'est soldé également par un échec, et par le décès de l'enfant dans un syndrome hémorragique diffus, avec une leuconeutropénie et un taux de plaquettes effondré.

Ces deux observations ne font que confirmer l'impression qui se dégage de l'étude de nombreuses observations de la littérature, que l'efficacité du Direxiode est très discutable. Il est en outre impossible d'oublier la toxicité du produit, qui peut se traduire, en plus des troubles du métabolisme de l'iode, par des encéphalopathies et des atrophies optiques, et qui paraît bien responsable, dans nos deux observations, des desordres hématologiques sévères.

Les deux echecs que nous rapportons, les risques toxiques que nous venons de rappeler, nous amènent à adopter une attitude très réservée dans l'emploi du Direxiode dans l'acrodermatitis enteropathica, car il n'est pas certain que ce produit n'est pas susceptible d'aggraver le pronostic spontané de l'affection.

De toutes façons, il nous paraît abusif de faire du Direxiode le traitement spécifique de la maladie, et inconvenable d'en faire un test diagnostique, comme certains auteurs^{qui}/considèrent cette sensibilité au Direxiode comme preuve formelle de l'authenticité de l'affection.

Le traitement spécifique de l'acrodermatitis enteropathica, comme sa pathogénie, restent donc à découvrir.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALMONACID C. - Dermatitis ampollosa enteropathica.
(Banbolt con moniliasis y colibacilosis letal).
Act. dermat. Sifiligr. 1958, 49, 335-337.
- 2 - ANCZY KOWA A., BERNASOWSKA-KNAPCZYKOWA K., KOBIELOWA Z.
Acrodermatitis enteropathica u neimowlecia.
Pol. Tyg. Lek., 1965, 20, 67-68
- 3 - ATTAL C. Acrodermatitis enteropathica.
Journées pédiatriques (Paris), Flammarion, éd. Paris,
1958, 197-204.
- 4 - BAEHR, SULBERGER M.B. et R.L.
Year book of dermat. syph. 1953-1954, 93-95.
- 5 - BAIRD H.K. - Unusual syndrome associated with candida
albicans affection.
Pediatrics, 1949, 4, 730-734.
- 6 - BAKANG TONJE - Acrodermatitis enteropathica et dérivés
halogénés de la 8-hydroxyquinoléine.- Thèse Paris, 1970.
- 7 - BANERJEE B.N. - Acrodermatitis enteropathica.
J. Indian Med. Ass.; 1956, 26, 105-106.
- 8 - BEINHAUER - Epidermolysis bullosa hereditaria.
Arch. Derm., 1930, 21, 706.
- 9 - BELTRANI G. - Considerazioni sopra un caso di Acroder-
matitis enteropathica.
Dermatologia, 1960, 11, 21-28.

- 10 - BERCIC M. - Acrodermatitis enteropathica.
Zdrav. Vestn., 1960, 29, 186-190.
- 11 - BERGGREN L., HANSSON D.
1) Absorption of intestinal antiseptics derived
from 8-hydroxyquinolines.
Clin. Phar. Ther., 1968, 967-70.
2) Treating acrodermatitis enteropathica.
Lancet, 1966, 1, 52.
Lancet, 1966, 1, 261.
- 12 - BEYER P., WASMER A., PETER M., MALFROY M.L.
Acrodermatitis enteropathica. Observation chez un
enfant de 2 ans présentant une carence en bêta-2A-
globulines.
Pédiatrie Lyon, 1966, 21, 677-686.
- 13 - BIANCHI - Thèse Lyon, 1969.
- 14 - BLEZ F., PECCOUD-CELLIERE A., THOME J., BIANCHI.
Un cas d'acrodermatitis enteropathica.
Lyon Médical, 1969, 39, 774-777.
- 15 - BLOOM D. - Acrodermatitis enteropathica. Another inborn
error of metabolism. Follow-up case reported in 1955,
and review of recent literature.
N.-Y. St., J. Med., 1960, 60, 3609-3616.
- Acrodermatitis enteropathica benefited by
Diodoquin.
Arch. Derm., 1954, 69, 515-519.
Arch. Derm., 1954, 70, 240-242.
Arch. Derm., 1957, 76, 378.
Arch. Derm., 1960, 82, 124-125.
- 16 - BLOOM D., SOREL N. - Acrodermatitis enteropathica suc-
cessfully treated with Diodoquin.
J. Invest. Derm., 1955, 24, 167-177.

- 17 - BOGNER W. - Ein Beitrag zum Krankheitsbild der
Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Kinderheilk., 1954, 148, 161-173.

- 18 - BOURLOND A., LELOUP R. - Acrodermatitis enteropathica
ou granulome moniliasique chez l'enfant.
Arch. Belg. Derm. Syph., 1961, 17, 265-270.

- 19 - BOURREAU M. - Synthetic antimalaria Medicaments and
the ocular system.
Ann. d'Ocul., 1961, 199, 737-738.

- 20 - BRANDT T. - Dermatitis in children with disturbances
of the general condition and the absorption of
food elements.
Acta Derm. Venereol., 1936, 17, 537-546.

- 21 - CAILLE B. Soc. Franç. Derm., 1968, 75, 4, 433.

- 22 - CLKINS L.L. - Corneal changes during chloroquin the-
rapy.
A.M.A. Arch. Opht., 1958, 60, 981.

- 23 - CASH, BERGER. - Acrodermatitis enteropathica : defec-
tive metabolism of unsaturated fatty acids.
J. Pediat., 1969, 74, 717.

- 24 - CAVALIERI R. - Acrodermatitis enteropathica. Cronache
dell'istituto dermopatico dell' Immacolata (Roma),
1960, 15, 87-104.

- 25 - CHAMAGANOVA A.V., ANDROSOVA A.A. - On the problem of
acrodermatitis enteropathica.
Vestn. Derm. Vener., 1961, 35, 67.

- 26 - CHAUDHURY D.S. - Acrodermatitis enteropathica : report
of two cases treated with diiodohydroxyquin.
Bull. Calcutta Soc. Trp. Med., 1967, 15, 147-148.

- 27 - CHECINSKI T., AMMER D. - A case of acrodermatitis enteropathica with a favorable outcome.
Przegl. Derm., 1962, 49, 219-226.
- 28 - CICILIANI J. - Beitrag zum problem der acrodermatitis enteropathica (syndrom Danbolt-Closs) an Hand eines neuen Falles.
Z. Kinderch., 1964, 89, 170-179.
- 29 - COLVER T. - Epidermolysis bullosa.
Proc. Roy. Soc. Med., 1938, 31, 1123-1124.
- 30 - CRUVEILLER J. et coll. - Acrodermatitis enteropathica.
Action du régime pauvre en tryptophane.
Arch. Franç. Péd., 1969, 26, 10, 1160.
- 31 - DANBOLT N.
- 1) Acrodermatitis enteropathica ; report of two additional cases Acta Derm. Venereol., 1948, 28, 532-543.
 - 2) Acrodermatitis enteropathica
Acta Derm. Venerol., 1951, 31, 453-454.
Acta Derm. Venerol., 1956, 36, 257-271.
 - 3) Acrodermatitis enteropathica. A new case.
T. Norske Laegeforen, 1961, 81, 469-472.
 - 4) Ein Fall, der 15 Jahre beobachtet wurde.
Der Hautarzt, 1964, 15, 25-29.
- 32 - DANBOLT N., CLOSS K., - Acrodermatitis enteropathica.
Acta Derm. Venerol., 1942, 23, 127-169.
- 33 - DAVID N.A., PHATAK N.M., ZENER F.B. - Iodochlorhydroxyquinoline and diiodohydroxyquinoline animal toxicity and absorption in man.
Am. J. Trop. Med., 1944, 24, 29-33.

- 34 - DEGOS R., DELZANT O., TOURAINE R. - Acrodermatitis enteropathica
(forme incomplète et tardive)
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1963, 70, 813-815.
- 35 - DILLAHA C.J. - Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Derm., 1952, 65, 744-745.
- 36 - DILLAHA C.J., LORINCZ A.L. - Acrodermatitis enteropathica (Danbolt) successful treatment with Diodoquin (Diiodohydroxyquinoline).
Arch. Derm. 1953, 67, 324-326.
- 37 - DILLAHA C.J., LORINCZ A.L., AAVIK O.R. - Acrodermatitis enteropathica. Review of the literature on report of a case successfully treated with Diiodoquin.
J.A.M.A., 1953, 152, 509-512.
- 38 - DOOREN M.H. Van - Acrodermatitis enteropathica.
Dermatologica, 1964, 128, 110-111.
- 39 - DOWLING G.B. - Acrodermatitis enteropathica.
Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 233-234.
- 40 - DUVERNE J., VOLLE H., GOGUE Y. - Casus prodiagnosi : Acrodermatitis enteropathica à forme incomplète.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1966, 73, 223-225;
- 41 - ENTWISLE B.R. - Acrodermatitis enteropathica. Report of a case in a twin with dramatic response to expressed human milk.
Aust. J. Derm., Juin 1965, 8, 13-21.
- 42 - EPSTEIN S., VEDDER J.S. - Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Derm., 1960, 82, 125-135.

- 43 - ERMACORA E., BENELLI M.G. - Acrodermatitis enteropathica in bambino fenilchetonurico.
Minerva Derm., 1968, 43, 523-524 (Italie).
- 44 - ETHERIDGE J., STEWART G.T. - Treating acrodermatitis enteropathica.
Lancet, 1966, 1, 261-262.
- 45 - FANDEEV L.I., SERDYUKOVA G.I.
1) Acrodermatitis enteropathica.
Vestn. Derm. Vener., 1961, 35, 15-21.
2) Nabliudenii nad bol'nymi Acrodermatitis enteropathica.
Vestn. Derm. Vener., 1963, 37, 38-42.
3) Enteropathica acrodermatitis in children.
Pediatriia., 1969, 46, 68-69 (Russie).
- 46 - FEUERSTEIN M., SÖNNICHSEN N. - Tryptophan - und Tyrosin - Belastungen bei Acrodermatitis enteropathica (Danbolt).
Klin. Wschr., 1967, 45, 1055-1056.
- 47 - FONTAN, SOURREIL, BATTIN, FRUCHARD, SANDLER, Melle IZQUIERDO.
Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Franç. Pédiat., 1963, 20, 1155.
- 48 - GELLIS S.S., FEINGOLD M. - Acrodermatitis enteropathica.
Am. J. Dis. Child., 1969, 117, 2, 201-202.
XIe Int. Congress. Derm. Stockholm, 1957.
Acta Derm. Venereol., Extra-suppl. I, 1958, 15.
- 50 - GIANOTTI F. - Acrodermatitis enteropathica. Illustrazione, considerazioni su di un caso.
G. Ital. Derm. , 1959, 94, 154-162.

- 51 - GOIJMAN-BEN-AMI, RABINAROVITCH I., GRINZPAN IL. -
Acrodermatitis enteropathica.
Dia. Med., 1963, 35, 966-967.
- 52 - GRUPPER Ch. - Le traitement de l'acrodermatitis continue d'Hallopeau par des doses élevées de Direxiode (A propos de trois malades).
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1959, 66, 429-432.
- 53 - GRUPPER Ch., ATTAL C., METAIS J. -
1) Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs) premier cas français.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1956, 63, 448-449.

2) Acrodermatitis enteropathica.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1957, 64, 14-15.

3) Acrodermatitis enteropathica de Danbolt et Closs. A propos d'une observation personnelle.
Méd. Infant., 1958, 65, 18.

4) Acrodermatitis enteropathica après six ans de traitement ininterrompu par le Direxiode.
Bull. Soc. Derm. Syph., 1963, 70, 194.
- 54 - GUILLAINÉ J. - Acrodermatitis enteropathica.
Méd. France, 1964, 71, 2393-2398.
- 55 - GUIMARAES O.P., VIANA R. - Acrodermatitis enteropathica.
Presentation of a case.
J. Pediat., 1969, 24, 352-363.
- 56 - GUY W.H. - Epidermolysis bullosa.
Arch. Derm., 1927, 15, 30-42.
- 57 - HAMBRECK G.W., FORMISANO V.
Arch. Derm., 1961, 83, 1057.

- 58 - HANSSON O. - Acrodermatitis enteropathica. Report of 2 cases with a hypothesis concerning the pathogenesis of the disease.
Acta Derm. Venerol., 1963, 43, 465-471.
- 59 - HARADA S., HONDA M., MIURA T. - Acrodermatitis enteropathica.
Jap. J. Derm., Ser. B., 1963, 73, 170-174.
- 60 - HARE P.J., SCHLESINGER B.E. - Acrodermatitis enteropathica.
Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 73, 231-234.
- 61 - HASKINS W.J., LUTTERMOSER G.W. - Spectrophotometric determination of 8-quinolinol and some of its halogenated derivatives.
Ann. Chem., 1951, 23, 456-458.
- 62 - HAXTHAUSEN (cité par Danbolt et Closs).
- 63 - HEITE H.J., ODY R.
1) Die Acrodermatitis enteropathica im Lichte der Häufigkeitanalyse.
Der Hautarzt, 1965, 16, 529-534.
2) Der Hautarzt, 1966, 17, 49-53.
- 64 - HENRIET J.P. - Acrodermatitis enteropathica. Action du régime sans tryptophane. Toxicité des dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine.
Thèse Paris 1970.
- 65 - HOBBS H.E., SORSBY A., FREEDMAN A. - Retinopathy following chloroquine therapy.
Lancet, 1959, 2, 478-480.
- 66 - HODGSON-JONES I.S. - Acrodermatitis enteropathica (treated with Dilodohydroxyquinoline).
Brit. J. Derm., 1955, 67, 222-224.

- 67 - HOMEZ J., PACHANO R. - Acrodermatitis enteropathica
Presentation de 6 casos venezolanos.
Arch. Venezol. Puericult., 1960, 23, 137-144.
- 68 - HOPKINS J.C. - Moniliasis and monilids.
Arch. Derm., 1932, 25, 599-614.
- 69 - HURIEZ Cl., DESMONS F., BOMBART-THOREUX M., BOMBART E.
Acrodermatitis enteropathica.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1969, 76, 3, 334-335.
- 70 - ILICS M., LALEVIC B. - Contribution to the problem
of Acrodermatitis enteropathica.
Dermatologica, 1958, 117, 317-325.
- 71 - JAVETT S.N. - Regrowth of the hair during penicillamine treatment of Acrodermatitis enteropathica.
Lancet, 1963, 1, 504-505.
- 72 - JONES H. Acrodermatitis enteropathica.
Brit. J. Dermat., Juin 1955, 222.
- 73 - JORGE, GOMEZ C., PACHANO R. - Nota preliminar sobre
la Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Venezol. Puericult. Pediatrie, 1960, 23, 137-144.
- 74 - KAMINSKI A., KAPLAN A., KAPLAN H. - Moniliasis y Acrodermatitis enteropathica.
Rev. Assoc. Med. Argent., 1957, 71, 57-64.
- 75 - KHAMAGANOVA A.V., ANDROSOVA A.A. - On the problem
of Acrodermatitis enteropathica.
Vestn. Derm. Vener., 1961, 35, 67-71.
- 76 - KHOMICH F.A. - Enteropathic acrodermatitis.
Pediatria, 1967, 46, 68-69.

- 77 - KELLY R., ANDERSON C.M. - A case of Acrodermatitis enteropathica.
Aust. J. Derm., 1960, 71, 57-64.
- 78 - KLOSTERMANN G.F., MARSCH A. - Acrodermatitis enteropathica.
Derm. Wschr., 1963, 148, 346.
- 79 - KLUGE K., SÖNNICHSENN N. - Treatment of Acrodermatitis enteropathica.
Der Hung, 1967, 15, 168-170.
- 80 - LAKSHMIPATHI T. - Acrodermatitis enteropathica. Report of a case presenting with features of hypogonadism.
Trans. St-J. Hosp. Derm. Soc., 1966, 52, 248-251.
- 81 - LAPIERE S., CASTERMANS E.S. - Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Belg. Derm. Syph., 1961, 17, 56-61.
- 82 - LEVER W.F. - Acrodermatitis enteropathica with familial incidence of Acrodermatitis enteropathica and moniliiasis, case presentation.
Arch. Derm., 1959, 80, 621-623.
- 83 - LINDSTOM B. - Familial Acrodermatitis enteropathica in an adult.
Acta Derm. Venereol., 1963, 43, 522-527.
- 84 - LODIN A., GENTELE H. - One hundred clinical cases presented at eleventh International Congress of Dermatology.
Stockholm, 1957, 10-12 et 14.
- 85 - LOPEZ-LINARES M., VILLAR M., MUNOZ G. - Acrodermatitis enteropathica.
Note on a recent case.
Rev. Clin. Esp., 1962, 87, 157-160.

- 86 - LORINCZ A.L. - Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Derm., 1967, 96, 736-737.
- 87 - LYON J.B. - Acrodermatitis enteropathica.
Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 1029.
- 88 - LYON J.B., PAULLEY J.W. - Acrodermatitis enteropathica.
Brit. J. Derm., 1964, 76, 92-93.
- 89 - MAC-LEOD J.H.M. - Skin disease due to monilia and
other yeast-like fungi.
Brit. J. Derm., 1930, 42, 549-612.
- 90 - MALFROY M. - Acrodermatitis enteropathica et carence
en immunologines.
Thèse Lyon, 1968.
- 91 - MANZUR J., CASTANEDO C. - Acrodermatitis enteropathica.
Report of a case in an adult.
Rev. Cuba Med., 1962, 1, 2-10.
- 92 - MARGILETH A.M. - Acrodermatitis enteropathica. Case
report and review of literature.
Amer. J. Dig. Child., 1963, 105, 285-291.
- 93 - MEULEN H. VAN DER - Acrodermatitis enteropathica.
Brit. J. Derm., 1955, 67, 16-19.
- 94 - MIRZOEVA M.G. - Acrodermatitis enteropathica.
Vestn. Derm. Vener., 1962, 10, 35-38.
- 95 - MONTAGNANI A.
1) Suci rapporti con il m. celiaco ed il kwashiorkor.
Dermatologia, 1964, 15, 201-224.
2) Rapporti tra Acrodermatitis enteropathica, mor-
bo celiaco e kwashiorkor.
Derm. Int., 1966, 5, 55-58.

- 96 - MONTAGNANI A.; ROMAGNOLI A. - Acrodermatitis enteropathica contributo clinico et rassegna della letteratura.
Giorn. Ital. Derm., 1960, 101, 189-201.
- 97 - MOYNAHAN E.J.
1) Acrodermatitis enteropathica.
Proc. Roy. Soc. Med., 1962, 55, 240.

2) Acrodermatitis enteropathica with secondary lactose intolerance, and tertiary deficiency state, probably due to chelation of essential nutrients by diiodohydroxyquinoline.
Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 445-447.
- 98 - MOYNAHAN G., JOHNSON F.R., MACMINN R.M.H.- Acrodermatitis enteropathica.
Demonstration of possible intestinal enzym effect.
Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 300-304.
- 99 - NASTASE G., MUNTEAU M., CARNIOL M., DOBRESCU A., ILICS M., PALAN N.
Acrodermatitis enteropathica.
Derm. Vener., 1963, 8, 1-8.
- 100 - NEIMANN M., PIERSON M., MANCIAUX M., VERT P.
Acrodermatitis enteropathica.
Ann. Pédiat., 1963, 39, 13-18.
- 101 - NGUYEN Xan UT, PHAM THARN DUC - Sur un cas d'acrodermatitis enteropathica.
Acta Med. Vietnamica, 1965, 9, 1-4, 3824-3840 (texte franç.).
- 102 - NIIZUMA K. - Acrodermatitis enteropathica.
Jap. J. Derm., Ser. B., 1963, 73, 95.

- 103 - NOWAK T. - Acrodermatitis enteropathica in two brothers. *Kinderheilk*, 1966, 174, 44-53.
- 104 - OEHM J. - Bullöse dermatosen des Säuglingsalters unter besonderer Berücksichtigung der Acrodermatitis enteropathica.
Kinder-arz. Prax., 1955, 23, 385-391.
- 105 - ORBANEJA J.G., AGUILAR A.R. - Acrodermatitis enteropathica remision clinica por la diiodohydroxyquinoleina.
Acta Derm. Sifilogr., 1963, 54, 91-100.
- 106 - ORBANEJA J.G., QUINONES P.A., SANCHO - Acrodermatitis enteropathica.
1) *Acta Derm. Sifilogr.*, 1955, 47, 750-752.
2) *Acta Derm. Sifilogr.*, 1956, 9, 750.
- 107 - PAPUZINSKI M. - Przypadek Acrodermatitis enteropathica liczona enterovioformen.
Przegl. Derm., 1960, 47, 207-213.
- 108 - PENSLER L., CASH R. - Acrodermatitis enteropathica.
Med. World News, 1968, 9, 46.
- 109 - PHAN-HUU-TRUNG, BOISSE J., ATTAL C., CHARPENTIER C., LEVY H., MOZZICONACCI P. - L'épreuve de charge en tryptophane chez l'enfant.
Ann. Pédiatr., 1964, 40, 168-175.
- 110 - PIPER E.L. - Acrodermatitis enteropathica in an adult.
Arch. Derm., 1957, 76, 221-224.
- 111 - POIARES-BAPTISTA A.
1) Acrodermatitis enteropathica. A pronostic da primeira observação portuguesa.
Trabal. da Soc. Portug. Derm. Vener.,
1959, 17, 205-225.

2) Acrodermatitis enteropathica.

Bull. Soc. Franç. Derm. 1959, 69, 1, 104-108.

- 112 - PONS-POCH R., DE ASPEAU J.M. - Consideraciones sobre la Acrodermatitis enteropathica.
Ann. Med. 1961, 47, 205-210.
- 113 - PORTNOY B., MARSDEN C.W. - Acrodermatitis enteropathica without diarrhea.
Arch. Derm., 1961, 83, 420-424.
- 114 - POWROZNY W., SROCZYNSKA M. - A case of acrodermatitis enteropathica in an infant.
Pediat. Pol., 1959, 34, 1432-1438.
- 115 - PRANDI F., MORAGAS J.M. - Acrodermatitis enteropathica Bol. Soc. Pediat., (Madrid), 1961, 3, 87.
- 116 - PREKOP R., DEMKOVOKA-PETROVA A. - Acrodermatitis enteropathica.
Caskolov. Derm. , 1960, 35, 381-385.
- 117 - PUISSANT A.
1) Les bulles cutanéomuqueuses chez l'enfant.
L'omnipraticien franç., Juin 1966, N° 6
- 118 - REICH H. - Acrodermatitis enteropathica.
Deutsche Med. Wschr., 1958, 83, 1823-1825.
- 119 - RHODE B., JÄNNER M. - Zur differential diagnose der Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.
Derm. Wschr., 147, 196-205.
- 120 - ROBERTSON A.F., PUTZ J. - Serum and erythrocyte fatty acids in a case of Acrodermatitis enteropathica.
J. Pediat., 1967, 70, 279-281.

- 121 - RODIN A.E. et Coll. Autopsy findings in Acrodermatitis enteropathica.
Amer. Journ. Clin. Path., 1969, 51, 315-322.
- 122 - ROMEO G., MATTINA V. - Osservazioni a ricerche su due casi di Acrodermatitis familiare.
Acta Paed. Lat., 1950, 3, 275-320.
- 123 - RUBEN R.- Acrodermatitis enteropathica.
God. Zborn. Med. Fak. Skopje, 1966, 13, 331-338.
- 124 - ROTHMAN S. - Cité par DANBOLT N.
- 125 - RYBAKOWA M., HALIKOWSKI B., KOSTECKA J., MAKOWSKA J., PASYKOWKA J.
Acides gras insaturés dans la pathogénie de l'Acrodermatitis enteropathica chez l'enfant.
Journées de Pédiatr. de Montpellier (France), 1968.
- 126 - SAMSOE-JENSEN T. - Acrodermatitis enteropathica.
Acta Derm. Venereol., 1956, 36, 217-226.
- 127 - SCHEICHER-GOTTRON E. - Zur Acrodermatitis enteropathica.
Z. Haut. Geschlechtskr., 1967, 42, 647-648.
- 128- SCHILLER A., SAUNDERS W.G. - A case for diagnosis (acrodynia or epidermolysis bullosa)
Arch. Derm., 1933, 27, 1011.
- 129 - SCHLOMOVITZ E.H. - Cité par DILLAHA et coll.
- 130 - SCHLUTZ W.F. - Systemic thrush in childhood.
J. Amer. Med. Assoc., 1935, 105, 650-653.
- 131 - SCHNEIDER W. - Acrodermatitis enteropathica.
Derm. Wschr., 1963, 148, 114-116.

- 132 - SCHULZE R.R., WINKELMANN R.K. - Acrodermatitis enteropathica. Report of a patient responding to combined therapy with human milk and diiodohydroxyquinoline.
Mayo Clin. Proc., 1966, 41, 334-341.
- 133 - SCUSTER U. Moniliasis ? Acrodermatitis enteropathica ?
Derm. Wschr., 1965, 151, 1248-1249.
- 134 - SCHWABACHER, KEINING - Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica.
Zbl. Haut. U. Geschl. Kr. 1933, 48, 729.
- 135 - SIMERAY A., ARDISSON J.
1) Acrodermatitis enteropathica. Résultat du traitement par la diiodohydroxyquinoléine.
Lyon Méd., 1962, 94, 387-391.

2) Un cas d'Acrodermatitis enteropathica avec deux ans d'évolution.
Rev. Méd. Moyen-Orient, 1964, 21, 392-399.
- 136 - SMELOFF N.S. - Acrodermatitis enteropathica.
Der Hautartz, 1961, 12, 426-427.
- 137 - SÖDERLING B. - Cité par BRANDT.
- 138 - SOLOMONS - Cité par HEITE et ODY.
- 139 - SÖNNICHSEN N., GUNTHER G., FEUERSTEIN M., - Untersuchungen zur pathogenese der Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1967, 228, 159-170.
- 140 - SOURREIL P., FRUCHARD J., SANDLER B., IZQUIERDO A.
1) Acrodermatitis enteropathica. Premier cas bordelais. Deuxième présentation.
Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest, 1963, 40, 1273.

- 2) Acrodermatitis enteropathica. Deuxième cas français. Troisième présentation.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1966, 73, 457.
- 3) Postvaccinal erythematopurpuric acrodermatitis.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1969, 76, 79-80.
- 141 - STEVENSON J.R., FIDONE G.S., LELAND L.S. - Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Derm., 1964, 89, 224-228.
- 142 - STRANDVIK B., ZETTERSTRÖM R. - Amaurosis after broxyquinoline.
Lancet, 1968, 1, 922-923.
- 143 - STUART C. - Acrodermatitis enteropathica.
Brit. J. Derm., 1962, 74, 109-110.
- 144 - SULZBERGER M.B., BAER L. - Atypic dermatitis.
Year Book of Dermatology, 1954, 25-27.
- 145 - SUNDAL A. - Acrodermatitis enteropathica and diiodoquin treatment.
Ann. Paediat. Fenniae, 1957, 3, 486-493.
- 146 - TANAKA H., SATO Y., HAMAMATDU T., KUROKOWA S.
Jap. J. Derm. Ser. B, 1963, 73, 281.
- 147 - THALER E. - Zur Rolle der Hefen in der Aetiologie der Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.
Z. Haut Geschlechtskr., 1965, 39, 26-27.
- 148 - THYRESSON N., SKOGH M. - Vitamin B12 deficiency and Acrodermatitis enteropathica-like skin changes in a 52 years old man. Successfull treatment with diiodohydroxyquinoleine and tetracycline.
Hautarzt, 1959, 10, 506-509.

- 149 - TIRLEA P., TIRLEA J., ANGHELESCU M., MARINA J. -
Acrodermatitis enteropathica.
Derm. Vener., 1962, 7, 295-306.
- 150 - TOMPKINS R.R. et coll. - Acrodermatitis enteropathica
persisting into adulthood.
Arch. Derm. (Chicago), 1969, 99, 190-195.
- 151 - TOYAMA I. - A case of epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica.
Jap. J. Derm., 1931, 31, 88.
- 152 - TRUCKENBRODT H., HOVELS O., SITZMANN F.C., WEBER G.
- Beitrag zur Acrodermatitis enteropathica.
Ann. Paediat., 1966, 207, 99-114.
- 153 - UGLAND J. - Cortisone treatment of skin involvement
Acrodermatitis enteropathica in a case of cystic
fibrosis of the pancreas.
Acta Paed. Uppsal., 1952, 41, 483-493.
- 154 - UNNA J. - Acrodermatitis enteropathica.
Acta Derm. Venereol., 1960, 40, 445.
- 155 - VANBREMEERSH F. - Un cas d'Acrodermatitis enteropathica. 42 ans d'évolution.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1966, 73, 445-447.
- 156 - VEDDER J.S., GRIEM S.G. - Acrodermatitis enteropathica
in five siblings ; efficacy of diiodoquin in its
management.
J. Pediatr., 1956, 48, 212-219.
- 157 - VILANOVA X., DE MORAGAS J.M., PRANDI F. - Acrodermatitis enteropathica.
Acta Derm. Sifilogr., 1960, 51, 12-24.

- 158 - WALTHER D. - Acrodermatitis enteropathica.
Wschr., 1955, 132, 972-973.
- 159 - WEAKLEY D.R. - Acrodermatitis enteropathica. Ulcerative.
colitis. Progeroid physionomy.
Arch. Derm. (Chicago), 1962, 85, 418-419.
- 160 - WELLS T.B., KIERLAND R.R. - Acrodermatitis enteropathi-
ca. Report of a case. Acta Derm. Venereol., 1961,
41, 227-234. (Stockolm).
- 161 - WELLS T.B., WINKELMANN R.K. - Acrodermatitis entero-
pathica. Report of 6 cases.
Arch. Derm., 1961, 84, 40-52.
- 162 - WENDE G.W. - Epidermolysis bullosa hereditaria. Report
of a case presenting unusual features.
J; Cutan. and Genit. urin. Dis., 1902, 20, 537-547.
- 163 - WHITMORE C.W. - Probable Acrodermatitis enteropathica
treated with mystatin (mycostatin).
Arch. Derm., 1959, 79, 594.
- 164 - WIRSCHING Jr. L. - Eye symptoms in Acrodermatitis
enteropathica. A description of a brother and
sister with corneal changes.
Acta Ophtal. Kopenhagen, 1962, 40, 567-574.
- 165 - WIRZ - Epidermolysis bullosa dystrophica cum alopecia
maligna.
Haut. u. Geschl. Kr., 1931, 37, 587,
- 166 - WITTELS W.
1) Acrodermatitis enteropathica beim Erwaschsenen
(Danbolt et Closs).
- Klinische Med., 1959, 134-135.
- Derm. Wschr., 1959, 40, 997-998.

2) Acrodermatitis enteropathica in adults.

Derm. Wschr., 1961, 144, 765-772.

167 - WOHLSTEIN E., VILCEK F. - Acrodermatitis enteropathica.
Ceskoslov. Derm., 1960, 35, 378-380.

168 - WRAY J., GÜNALP A., BERTRAN M. - Acrodermatitis enteropathica.
Turk. J. Pediat., 1959, 2, 63-74.

169 - ZAUN H. - Acrodermatitis enteropathica.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1964, 221, 85-96.

170 - ZELAZOWSKI K. - Spostrzenia nad dzialaniem durjodochiny (dijodoquine).
Acrodermatitis enteropathica.
Przegl. Derm., 1965, 52, 485-488.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

PI R. MANDE

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

